

Aus der psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, Zürich

Direktor: Prof. Dr. M. Bleuler

Neuere Untersuchungen über die organische Natur der Schizophrenie

ihre Stellung zueinander und zum Gesamtbild
naturwissenschaftlicher psychiatrischer Forschung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

410 Diss.

vorgelegt von

Hans Konrad v. Brauchitsch

von Mainz am Rhein (Deutschland)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. M. Bleuler

Zürich 1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507217_0048

Aus der psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, Zürich

Direktor: Prof. Dr. M. Bleuler

Neuere Untersuchungen über die organische Natur der Schizophrenie

ihre Stellung zueinander und zum Gesamtbild
naturwissenschaftlicher psychiatrischer Forschung

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Hans Konrad v. Brauchitsch

von Mainz am Rhein (Deutschland)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. M. Bleuler

Zürich 1960



I.

Die Hypothesen von Papez und der Tulane-Gruppe über den
Einfluss rhinencephaler Strukturen auf das schizophrene
Geschehen.

I. Aufgabenstellung.

Die organisch orientierte psychiatrische Forschung wird in zunehmendem Maße von den exakten Naturwissenschaften beeinflusst. Mit jedem Jahr wird der Psychiater gezwungen, seine Aufmerksamkeit neuen, ihm bisher unbekannten Methoden und Techniken zu widmen. Ganze wissenschaftliche Systeme, deren Verbindung zur Psychiatrie bisher unbekannt war, stellen sich in den Dienst der Forschung, erweitern die bekannten Gesichtspunkte und bereichern das überlieferte Erfahrungsgut. In den letzten Jahren geprägte Ausdrücke wie "Psychopharmakologie" oder "Neurobiologie" bezeichnen hochspezialisierte Wissenschaften, die bereits integren Bestandteil der theoretischen Psychiatrie darstellen und auf deren Erkenntnisse nicht mehr verzichtet werden kann, soll das psychiatrische Weltbild das ganze Arsenal verfügbaren Wissensgutes mit einbegreifen.

Es ist daher verständlich, daß sich Spezialisten verschiedener Disziplinen zusammenschliessen und die Koordination der Forschungsmethoden anstreben, die dem einzelnen Wissenschaftler angesichts der Komplexität des anfallenden Materials oft nicht mehr möglich ist. Der Ausdruck "Multidisciplinary Approach" taucht in zunehmendem Maße im angloamerikanischen Sprachbereich auf. Er ist Zeichen dafür, daß einerseits die psychiatrische Wissenschaft heute auf Wegen zu neuen Erkenntnissen zu gelangen sucht, die es erlauben, bisher unbekannten oder vernachlässigten Aspekten der untersuchten Probleme gerecht zu werden, andererseits aber auch ein Eingeständnis der Unfähigkeit, auf den bisher begangenen Wegen das angestrebte Ziel zu erreichen.

Erweitert die neu gewonnene Vielseitigkeit auch den Horizont der psychiatrischen Forschung in unerhörtem Maße, so birgt sie doch eine Gefahr in sich. Einzelne wissenschaftliche Erkenntnisse und Fakten sprechen oft eine vieldeutige Sprache. Nur die Kenntnis ihrer Stellung im Zusammenhang mit der Gesamtheit des wissenschaftlichen Systems erlaubt es, sie sachgemäß richtig zu interpretieren und ihre Bedeutung im Rahmen des Ganzen zu erkennen.

Der Psychiater, mit der Vielzahl ihm neuerdings zugänglicher Fakten konfrontiert, läuft Gefahr, sich von scheinbaren Zusammenhängen und Übereinstimmungen blenden zu lassen. Seine Überlegungen mögen auf an sich durchaus unbestreitbaren Tatsachen basieren, und doch kann ihr Resultat unzutreffend sein, weil der Untersucher die wahren Proportionen verkannte oder ungenau interpretierte. Diese Gefahr wird umso größer, je breiter die Basis der Untersuchung angelegt und je mehr Aspekte berücksichtigt werden sollen.

Aus diesem Grund soll versucht werden, sich mit einigen der neuesten naturwissenschaftlichen Hypothesen über die Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie auseinanderzusetzen. Jede einzelne der zur Diskussion gestellten Untersuchungen vermag sich auf ein umfangreiches Erkenntnisgut aus allen Disziplinen wissenschaftlicher Forschung zu stützen und diese zu einem logischen Bild zusammenzufügen. Dennoch weisen die Hypothesen, sobald sie aneinander angeglichen werden sollen, Inkomperabilitäten auf, die eine Koordination der verschiedenen Lehrgebäude nicht zu erlauben scheint. Die Vermutung liegt nahe, daß derartige Inkongruenzen nicht auf falschen Beobachtungen, sondern auf unrichtiger Interpretation des Beobachteten zurückzuführen sind.

Es soll nicht untersucht werden, ob die diskutierten Theorien richtig oder falsch sind. Lediglich ihrer Stellung im Gesamtgut psychiatrischer Erkenntnis soll Beachtung geschenkt werden. Dies setzt freilich voraus, daß jeder einzelne Aspekt der zu untersuchenden Hypothesen von möglichst vielen Standpunkten aus beleuchtet werden muß. Einem derartigen Unterfangen sind natürliche Grenzen gesetzt. Alle psychiatrischen Erkenntnisse verflechten sich zu einem unentwirrbaren Netz von Zusammenhängen und gegenseitigen Beziehungen, die alle zu berücksichtigen dem einzelnen Beobachter kaum noch möglich und im Rahmen dieser Arbeit auch nicht tunlich zu sein scheint. Eine willkürliche Beschränkung ist unumgänglich, soll die Untersuchung sich nicht im Chaotischen verlieren.

Es scheint berechtigt, sich daher nur mit den Gesichtspunkten intensiv auseinanderzusetzen, denen von den Begründern der diskutierten Hypothesen selbst die größte Bedeutung beigemessen wurde. Dies sind vor allem Überlegungen über die hirnlokalisatorischen Aspekte der Schizophrenie und Untersuchungen der für die Psychosen spezifischen toxischen Gewebsflüssigkeiten. Die Ersteren sollen auf Fragen nach den Zusammenhängen zwischen dem Rhinencephalon und der Schizophrenieentstehung eingeschränkt werden. Die isolierte Betrachtungsweise dieses Hirnabschnittes durch eine Vielzahl von Forschern, die sich mit dem Einfluss des limbischen Systems auf die seelischen Funktionen auseinandersetzen, erlaubt eine einigermaßen isolierte Betrachtungsweise, die einer größeren Anzahl der aufgeworfenen Probleme gerecht wird, ohne sich im Unendlichen zu verlieren.

Die Frage nach der Spezifität der Körperflüssigkeiten bei der Schizophrenie ermöglicht hingegen eine solche natürliche Abgrenzung nicht. Ein willkürliches Hervorheben einzelner wesentlicher Gesichtspunkte wird notwendig sein: so beim Blut die Frage nach dem Vorkommen eines für die Schizophrenie spezifischen Toxins oder beim Liquor cerebrospinalis die nach dem Vorkommen schizophrenieeigentümlicher Veränderungen. Diese notwendige Einschränkung bedingt auch die Auswahl der zu diskutierenden Hypothesen, nämlich insbesondere der der TULANE-Gruppe über die Funktion der septalen Region und über das Taraxein, der der A/B-KABI-Gruppe über das Ceruloplasmin, der Thesen von HOFFER, OSMOND und SMYTHIES über das Adrenochrom, der von PAPEZ über die Rolle des Hippocampus, den Untersuchungen BOGOCH's über die Neuraminsäure und endlich den von MEDUNA und Mitarbeitern über den hyperglykämischen Faktor im Blut Schizophrener.

II. Das limbische System.

a. Hypothetische Formulierungen über die Bedeutung des limbischen Systems (PAPEZ, HEATH).

Zwei Hirnareale stehen seit Jahren im Mittelpunkt psychiatrischer Spekulationen: Die mesodiencephale retikuläre Substanz (MORRUZI, MAGOUN) und die als limbisches System zusammengefaßten palaencephalen Strukturen des Endhirns.

Über die Bedeutung des letzteren und seines Einflusses auf psychiatrische Krankheitszustände haben besonders PAPEZ und die TULANE-Forschungsgruppe konkrete Aussagen zu machen versucht.

PAPEZ ordnete schon 1938 wesentliche Aspekte des affektiven Verhalten der intakten Funktion dieses Systems zu. Der "emotional circuit" von PAPEZ basierte auf der Annahme, daß ein neuronaler Erregungskreislauf bestünde, der, von der entorhinealen Region und den Temporalpolen ausgehend, von der Hippocampusformation über den Tractus hippocampomammilaris den Hypothalamus erreichte. Dieser Kreislauf setze sich dann auf dem Tractus mamilothalamicus zu den vorderen Thalamuskernen, von diesen über die septale Region und den Gyrus subcallosus auf den Gyrus cinguli fort. Vom Gyrus cinguli erreichten dann die Impulse wieder den Hippocampus und die Uncinatusrinde. Diese Hypothese stützte sich sowohl auf die Beobachtung bestimmter phylogenetischer Zusammenhänge als auch auf das Studium der anatomisch nachweisbaren Bahnen innerhalb des Großhirns. Später ergänzte PAPEZ diese Auffassung dahingehend, daß er dem Hippocampus auf Grund seiner neuroanatomischen Verbindung die Funktion eines Zentrums emotioneller und affektiver Reaktionen zuschrieb.

Zuneigung und Abneigung, Liebe und Hass, Aufnahme und Ablehnung, Sicherheit und Angst, Flucht-, Kampf- und Geschlechtsverhalten würden durch diese Hirnareal gesteuert. PAPEZ beschrieb bei psychotischen Patienten spezifische histopathologische Ausfälle in diesem Gebiet: Die Granulazellen der Fascia

dentata zeigten Vakuolenbildung, die Nervenzellen des Gyrus hippocampi Degeneration, ebenso die Fasern des Subiculum. Zerstörung der Pyramidenzellen des Hippocampus sei mit Euphorie oder Größenwahn verbunden, in anderen Fällen zeigten die Zellen der Fascia dentata eine eigentümliche Netzbildung. Fälle mit geistigem und affektivem Defekt wiesen stets Atrophie der Hippocampusformation auf.

Die TULANE-Gruppe befasste sich vor allem mit den Hemmungs- und Bahnungszentren des Großhirns. HEATH erweiterte das bestehende Konzept von der Funktion dieser Areale. Er unterschied zwischen aufsteigenden (ascending) und absteigenden (descending) Hemmungs- (inhibitory) und Bahnungs- (facilitatory) leitungen. Bei den descendierenden Hemmungs- und Bahnungsleitungen handele es sich um einfache Ganglienketten, die vom Gyrus cinguli, den Basalganglien, den medianen Thalamuskernen, dem Pallidum und anderen subcorticalen Strukturen ausgehend über den Hypothalamus und die ascendierende Formatio reticularis die Vorderhornzellen des Rückenmarkes erreichten. Bei den ascendierenden Bahnen jedoch handele es sich um Kreisläufe zwischen Cortex und Subcortex. Ein Suppressionskreislauf wurde beschrieben zwischen Cortex, den Basalganglien und den vorderen Thalamuskernen. Die Zentren des bahnenden Kreislaufes lägen hingegen in der Septumregion. Ein "neuronal facilitatory circuit" bestünde zwischen diesen Kerngebieten und der präfrontalen Rinde (Brodmann-Felder 9 und 11). Schädigung dieses Mechanismus führte zu einem Defekt der Aktivität aller corticalen Anteile. Ursache eines solchen Defektes sei möglicherweise eine Hemmung der Diaminoxidase und dadurch eine gestörte Funktion des zentralnervösen Histamin (s.u.), Ausdruck der Störung sei eine Unfähigkeit, auf Stress adäquat zu reagieren, d.h. eine Störung im Sinne einer adrenocorticalen Unterfunktion nach dem Adaptationssyndrom von SEYLE. Auf psychologischer Ebene entspräche dies einer Unfähigkeit zur Lustintegration ("Integrative pleasure deficiency" nach RADO).

Ein solcher Zustand sei der psychophysiologische Äquivalent der Schizophrenie. Zu den akzessorischen Schizophrenen Symptomen komme es, wenn unter dem Einfluss von Stress in der septalen Region Histamin angereichert werde, das infolge der biochemischen Alteration unfähig zur Reaktion mit Histaminase sei. Die Hypothese stützt sich auf folgende Befunde:

1. Zerstörung der septalen Region beim Tier führt zum typischen Adaptationssyndrom nach SEYLE mit adrenocorticalen Insuffizienz-Erscheinungen.
2. Zerstörung der septalen Region beim Tier führt zu einer Veränderung des affektiven Verhaltens (Unfähigkeit zu Lust-Zorn- oder Zuneigungsreaktionen) und einer an katatonen Starre gemahnende Katalepsie.
3. Elektrische Reizung der Septalregion beim Affen führt zu einer Erhöhung der geistigen Lebhaftigkeit ("alerting effect")
4. Elektroencephalographische Ableitung direkt von der Septumregion beim Schizophrenen zeigen pathologische Veränderungen.
5. Direkte Stimulation der Septumregion beim Schizophrenen führt zur geistigen Aufhellung, Lustempfindung und Verschwinden der schizophrenen Symptome.

b. Phylogenetische und ontogenetische Gesichtspunkte.

Das limbische System wird auf Grund seiner anatomischen Struktur, der mannigfachen neuroanatomischen Verbindungen seiner einzelnen Elemente sowie der Ontogenese und Phylogenese des Zentralnervensystem als Einheit angesehen. Von dieser Voraussetzung geht sowohl PAPEZ als auch HEATH bei der Formulierung seiner Hypothese aus. Die anatomischen Begrenzungen dieses Gebietes stehen allerdings nicht fest: Verschiedene Forscher sprechen von "limbischen System", "Visceral Brain", "Archipallial Cortex" und "Rhinencephalon", wobei sich die topographischen Äquivalente dieser Bezeichnungen bald überschneiden, bald erheblich voneinander unterscheiden. PAPEZ erweitert den Begriff auf diencephale und

neocorticale Anteile (Clastrum, Insel, Thalamus, Hypothalamus). Heath definiert die "septal region" anatomisch als jenes Gebiet, welches kaudal von der vorderen Kommissur, rostral durch die Spitze des Vorderhorns, dorsal durch das eigentliche Septum pellucidum und die Basis der Seitenventrikel und ventral durch die Hirnbasis begrenzt wird. Dieses Gebiet, welches sich von der Medianlinie aus nach beiden Seiten hin 5 mm in die Hemisphären hinein erstreckt, umfasst u.a. den Gyrus subcallosus, das Rostrum des Corpus callosum, die Tubercula olfactoria, Ncl. septales proprii, den Fasciculus subcallosus, den Cortex pyriformis und die olfaktorischen Bahnen.

Die Einheitlichkeit dieser Gebiete in Bezug auf die Ontogenese leitet sich aus dem Faktum ab, daß sich die beschriebenen Areale aus dem embryologisch ältesten Material des Endhirns bilden. Sie lassen sich bis auf die Portio cephalica der ectopischen Zone des Vorderhirnbläschen zurückverfolgen. PAPEZ wies auf die frühe Verbindung der olfaktorischen Hirnareale mit dem Hypothalamus, Hippocampus, Habenulae und der Formatio reticularis hin.

Die frühe Differenzierung des Rhinencephalon findet seine Parallele in der Phylogenese. Noch bei Cyclostomata und Fischen ist das Endhirn rein rhinencephal. Die neocorticalen Anteile treten zuerst bei den Amphibien auf. JOHNSTON und HERRICK stellten die Rolle dieser phylogenetisch alten rhinencephalen Hirnanteile als erste Repräsentanten einer durch äussere Milieueinflüsse die allgemeinen Verhaltensweisen regulierenden zentralnervösen Organisation fest. Aus dieser Praedominanz der Riechsphäre über die anderen Sinnessphären hat HERRICK auf die Bedeutung des Rhinencephalon als Determinator allgemeiner Primitivverhaltensweisen geschlossen. Die enorme Entwicklung des Riechhirn beim makrosmatischen Vertebraten und seine endgültige Rückbildung beim Primaten wird gleichfalls als Stütze der These von der Einheitlichkeit dieser Hirnareale gewertet.

Dennoch zeigt eine Rekapitulation der Ontogenese und Phylogenese, daß dieser von vielen modernen Autoren gebrauchten Begriffsbestimmung eine Vereinfachung zugrunde liegt. Zweifellos enthalten Rhinencephalon, resp. limbisches System phylogenetisch primitive, ontogenetisch alte Anteile, doch sind diese in sich wiederum durchaus heterogen. Das Rhinencephalon besteht - will man auf feinere Differenzierungen verzichten - aus mindestens 2 ontogenetisch durchaus unterschiedlichen Anteilen.

Während der Tractus olfactorius, das Trigonum, die Substantia perforata, der Gyrus subcallosus und das Diagonalband von Broca primordial sind, sind Hippocampusformation, Fornix, Gyrus supracallosus, Septum pellucidum etc. Teile des Archipallidum. Letzteres differenziert sich abermals in Limbus corticalis, medullaris und chorioideus. (TILNEY & RILEY, ROSE.)

Die Cytoarchitektonik der besprochenen Hirnareale bestätigt die Vermutung, daß es sich nicht um ontogenetisch einheitliches Material handelt. Die "Septal Region" nach HEATH gehört wohl zu den cytoarchitektonisch heterogensten Hirnarealen überhaupt. Während die Regio praepyriiformis, Regio diagonalis, Substantia perforata ant., Tuberculae olfactoriae, Gyrus subcallosus etc. die primitivste Rindenformation des Semicortex (semiparietale striale Rinde) aufweist, besteht der Rest dieser Region aus einem durchaus uneinheitlichen Cortex totoparietinus. Auf engem Raum liegen hier zusammen Anteile des Holocortex (bistratificatus in der Taenia texta; quinquestratificatus in der Regio infraradiata, subgenualis und retrosplenialis; septemstratificatus in den zwangsläufig einbezogenen orbitalen Stirnhirnanteilen) während die Hippocampusformation zum Schizocortex zählt. Anatomisch relativ einheitliche Strukturen wie der Gyrus fornicatus bestehen aus mindestens 5 ontogenetisch verschiedenen Rindenformationen. (ROSE-WILNO, OBERSTEINER, RAMON Y CAJAL, KOELLIKER u.a.)

Daß diesen cytoarchitektonischen Differenzierungen ontogenetische Unterschiede zugrunde liegen zeigen u.a. auch die unterschiedlichen teratogenetischen Determinationsperioden innerhalb des Systems, auf die bei Besprechung der Balkenagenesie noch zurückgekommen werden soll.

In Bezug auf die phylogenetische Entwicklung kommt es bei den verschiedenen Substraten des limbischen Systems nach dem Durchlaufen der einheitlichen primitiven Entwicklungsstufen zu recht unterschiedlichen Ausbildungen. Die regio praepyramidalis, diagonalis und substantia perforata ant. zeigt wohl ein dem Riechvermögen einigermaßen parallel laufendes Verhalten beim Vertebraten. Dies gilt jedoch nicht für die Hippocampusformation, die sich beim Primaten teilweise zurückbildet (Ammonshorn zu Induseum griseum), teilweise sich aber reaktiv oder absolut über primitivere Stufen hinaus weiterentwickelt. Der Gyrus cinguli endlich entwickelt sich in durchaus eigentümlicher und komplexer Weise, die Elemente der Regression, Progression und der Verschmelzung mit der Umgebung enthält. (ROSE-WILNO, KOELLIKER, BEEVER). Der größte Anteil des Rhinencephalon entwickelt sich weitgehend unabhängig vom Riechvermögen und ohne erkennbaren Zusammenhang mit irgend einer Einzelfunktion, so daß der Begriff des "Rhinencephalon" als solcher fraglich erscheint.

Zusammengefasst läßt sich sagen, daß sich die einzelnen Areale des limbischen System, resp. des Rhinencephalon in Bezug auf Phylogenese und Ontogenese wohl ähnlich verhalten, daß ihre Entwicklung bei feinerer Differenzierung aber doch recht heterogen erscheint. Gründe für die funktionelle Einheitlichkeit dieses Gebietes können sich aus der Phylogenese nur mit Vorsicht ableiten lassen. Insbesondere scheint es verfrüht, anhand der erhobenen Befunde auf den Einfluss dieses Gebietes auf umschriebene seelische Funktionen zu schließen. Der phylogenetische Nachweis einer in der Riechsphäre lokalisierten, die primitiven Verhaltensweisen determinierenden Coordinationsmechanismus läßt sich kaum erbringen.

c. Neuroanatomische Verbindungen.

Ein weiteres Argument für die Einheitlichkeit des limbischen, resp. rhinencephalen "Systems" basiert auf der Tatsache, daß die verschiedenen Substrate dieser Formation durch ein besonders dichtes Netz von Nervenbahnen miteinander in Verbindung stehen. Insbesondere PAPEZ hat das bestehende Konzept der dreifachen Verbindung der olfaktorischen Zentren (über den Tractus olfactorius lateralis, das Induseum griseum und den Fornix) noch erweitert und die Bahnen des Gyrus Cinguli als weiteres Verbindungsglied der rostralen mit den temporalen Riechhirnzentren bezeichnet. Jedoch macht es gerade die Vielfältigkeit der Verbindungen schwer, das limbische System, oder sogar nur einzelne Areale des limbischen Systems, isoliert zu betrachten. Insbesondere müssen Befunde, die mit der verhältnismäßig groben Methode der Elektrodenableitung und Elektrodenreizung gewonnen worden sind, sehr vorsichtig interpretiert werden. Selbst wenn man von den technischen Schwierigkeiten eines solchen Verfahrens absieht und Fehlerquellen, die sich durch antidrome Phaenomene und direkte Reizausbreitung ergeben, vernachlässigt, ist die Verflechtung der subcorticalen rhinencephalen Zentren mit ihrer Umgebung so mannigfaltig, daß die isolierte Betrachtung einzelner Areale innerhalb des Systems gelegentlich wie ein Akt willkürlicher Selektion unter Vernachlässigung des Gesamtbildes erscheint. HEATH verweist auf die Verbindung der Septumregion mit den praefrontalen Rindenfeldern, Hippocampus, Hypothalamus und Ncl. habenulae. Damit ist nur ein Bruchteil der wirklichen Verbindungsbahnen der beschriebenen Areale erfasst. Dieselben Hirnabschnitte durchlaufen allein über das Rostrum und Genu des Corpus callosum im forceps anterior Verbindungsbahnen fast aller frontalen Hirnanteile untereinander, durch die pars temporalis der comissura anterior Verbindungen zwischen den Regionibus praepyriiformes und periamygdalares, möglicherweise auch der Corpora striata und das Thalamus. Durch den Gyrus cinguli steht das Gebiet mit dem Tapetum des Occipitalhirn und der tiefen weissen Substanz von Temporal- und Parietal-

lappen in Verbindung. Direkte Bahnen von Trigonum olfactorium zu den Ncl. mammillaria, amygdala und dem Tuber cinereum sind vermutet worden. Wieweit die Septumregion nicht überhaupt nur ein Glied der Verbindungskette zwischen mesodiencephaler reticulärer Substanz und der Hirnrinde, resp. den diencephalen Kerngebieten darstellt (NAUTA, GREEN & ARDUINI, ADEY) sei dahingestellt.

Die Septumregion verfügt weiterhin über mannigfache Verbindungen mit anderen Substraten des limbischen Systems (MORIN, MCLARDY, ADEY, KENNARD, WHITE, CRAGG & HAMLIN), dem Hypothalamus (NAUTA) und, indirekt, dem Tegment des Mittelhirn, welche anatomisch ebenso vielfältig wie physiologisch schwer zu deuten sind.

Weiterhin muß bedacht werden, daß den anatomischen Verbindungen keine funktionellen zu entsprechen brauchen. PAPEZ vermutete, daß der "emotional circuit" von der entorhinealen Rinde ausgehend im Hippocampus auf den Fornix umgeschaltet würde, wofür die anatomischen Voraussetzungen durchaus gegeben sind. ADEY, KILLAM und RENSHAW konnten jedoch zeigen, daß durch Reizung der entorhinealen Area nur ganz schwache und fragliche Fornixreaktionen ausgelöst werden können, daß eine funktionelle Kette also nicht besteht. So ist trotz der mannigfaltigen anatomischen Verbindungen der rostralen Riechhirnareale mit der Hippocampusformation in Frage gestellt worden, ob der Hippocampus überhaupt Riechimpulse erhielte, d.h. zum eigentlichen Riechhirn im funktionellen Sinn zu zählen sei. (BRODAL, ULE). KAADE erhielt keine hippocampale Reaktion bei olfaktorischer Reizung, im Gegensatz zu MACLEAN. Da der Hippocampus jedoch auch auf Reizung anderer sensorischer Sphaeren reagiert (LIBERSON & CADHILHAC, DELL, GERARD, ROBINSON & LENNOX) kann lediglich eine Bedeutung des Hippocampus im sensorischen Geschehen überhaupt angenommen werden, ohne daß eine elektive Beziehung zur Riechfunktion nachweisbar wäre. Ähnliche Verhältnisse gelten für den Gyrus cinguli (KAADE, JUNG, GREEN). Eine funktionelle Einheitlichkeit der rhinencephalen Strukturen läßt sich aus ihren anatomischen Verbindungen also nicht ableiten.

d. Histopathologie der Schizophrenie.

Im Zuge gründlicher histopathologischer Untersuchungen des Zentralnervensystems Schizophrener sind Veränderungen fast aller Hirnareale beschrieben worden, ohne daß es möglich gewesen wäre, derartige Laesionen mit dem schizophrenen Krankheitsprozess causal in Verbindung zu bringen. Nur in der von HEATH definierten Septalregion sind pathologische Befunde nie erhoben worden. Aus diesem Grund ist in der Hypothese der TULANE-Gruppe die Insuffizienz dieser Hirnteile beim Schizophrenen auch eine funktionelle, d.h. eine Störung der Reizausbreitung oder der intraneuronalen Reizübertragung ohne anatomisches Substrat, ähnlich wie dies schon früher von MONIZ, MAJOR oder NEWMANN spekulativ in Erwägung gezogen wurde. Eine konkrete Definition einer solchen funktionellen Insuffizienz im Rahmen der heutigen wissenschaftlichen Erkenntnis über das Wesen der intra- und interneuronalen Reizausbreitung scheint jedoch noch nicht möglich zu sein.

Im Gegensatz zur rhinencephalen Septumregion stand der funktionelle Gegenpol dieser Region, nämlich der praefrontale Cortex der Brodmann-Felder 9 und 11, bereits häufig im Zentrum der Diskussion um histopathologische Veränderungen bei der Schizophrenie. Laesionen sind beschrieben worden u.a. von NAITO, JOSEPHY, BOUMANN, JACOB & PEDACE, KIRSCHBAUM u. HEILBRUNN, POLATIN, WINKELMANN & BOOK etc. Mit der Einführung der praefrontalen Leukotomie ergab sich eine Untersuchungsmethode, die anhand von Biopsiepräparaten diese Region noch intra vitam zu untersuchen erlaubte. WOLF & COWAN fassten die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen und kamen zu dem Schluss, daß auch mit dieser Methode am Stirnhirn des Schizophrenen keine typische histologische Alteration festgestellt werden könnte.

Wie bereits erwähnt beruht die Hypothese von PAPEZ über den Einfluss des limbischen Systems auf die endogenen Psychosen auf histopathologischen Befunden. Mit besonderen Färbmethoden stellte er Einschlusskörperchen im Gebiet des präfrontalen Cortex u. Thalamus und Degenerationen im Hippocampusgebiet fest. Diese "Inclusion Bodies" wurden vielfach als Artefacte bezeichnet. - Da jedoch PAPEZ & BATEMANN solche Veränderungen auch bei manisch-depressivem Irresein, Progressiver Paralyse und Multipler Sklerose beschrieben, dürfte sich eine Diskussion über die Spezifität dieser Veränderungen für die Schizophrenie erübrigen (WOLF & COWEN). Histopathologische Veränderungen anderer subcorticalen Kerngebiete wurden beschrieben von PAPEZ & BATEMANN (Thalamus) VOGT & VOGT (Thalamus) MORGAN & GREGORY (tuber cinereum, substantia grisea, Ncl.tuberalis lateralis) BUTTLAR-BRENTANO (Substantia innominata) DIMITRI & VICTORIA (Basalganglien) SINGER (Zentrales autonomes System) METTLER (Striatum) KLIPPEL & LHERMITTE, URECHIA, STOCKER, CAHANE & CAHANE, FUENFGELD, FREEMAN etc. WOHLFAHRT und STEINER wiesen auf die Inkonstanz und Irelevanz dieser Befunde hin, ebenso WOLF & COWAN, die insbesondere den Kausalzusammenhang mit dem schizophrenen Geschehen bezweifelten. Die genannten Befunde können im Zusammenhang mit den hier besprochenen Hypothesen über den Einfluss des limbischen Systems auf die Geisteskrankheiten nur als negatives Argument gewertet werden, zeigen sie doch, daß auch bei gründlicher Untersuchung der subcorticalen Strukturen die rhinencephalen Substrate in der Regel frei von Veränderungen gefunden werden.

e. Experimentelle und vergleichend-pathologische Befunde.

Da die direkte pathologisch-histologische Untersuchung des Zentralnervensystems außer den Befunden von PAPEZ nichts zu Tage gebracht hat, was die Hypothese über den Einfluss des limbischen Systems auf das Verhalten und die Verhaltensstörungen bei Geisteskranken fördern könnte, muß eine solche Theorie sich auf tierexperimentelle und pathologische Befunde stützen. Beide Methoden haben schwerwiegende Nachteile. Die Fragwürdigkeit des Tierexperimentes in Bezug auf Aussagen über spezifische seelische Funktionen ist häufig kommentiert worden. Nicht nur, daß das Versuchstier zur direkten Registrierung psychologischer Prozesse nicht in der Lage ist, es muß auch bedacht werden, daß die funktionelle Äquivalenz anatomisch korrespondierender Hirnabschnitte bei verschiedenen Spezies keine selbstverständliche Voraussetzung ist. Gerade Untersuchungen am Riechhirn sollten Vermutungen über die funktionelle Heterologie vergleichend-anatomisch korrespondierender Hirnzentren berücksichtigen müssen, liegt es doch auf der Hand, daß etwa das Verhalten eines Carnivoren durch Impulse von der Riechsphaere ganz anders beeinflusst wird als das eines Herbivoren, das einerauf aktive Verteidigung eingestellten Species anders als das einer auf Flucht angewiesenen etc. Selbst an Experimenten mit Primaten erhaltene Ergebnisse können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden, denn die Entwicklung des Rhinencephalon geht beim Affen einen ganz anderen Weg als beim Menschen und insbesondere in Bezug auf das Riechhirn scheint es gewagt, das Affengehirn als primitives Modell des Menschengehirns anzusehen. Auch vergleichende pathologische Beobachtungen sind nur bedingt verwertbar. Einerseits gibt es kaum pathologische Prozesse, die sich ausschließlich auf die zu untersuchenden Regionen beschränkten. Aus der Vielzahl von Krankheiten, die das limbische System mit einbegreifend, ein für dieses typisches pathologisches, resp. psychopathologisches Syndrom sozusagen

auszuschlüsseln scheint ein Vorgehen, welches nicht nur unendlich kompliziert, sondern auch unendlich unsicher ist. Andererseits ist häufig darauf hingewiesen worden, daß gerade die Psychopathologie hirnnorganischer Prozesse in besonderem Ausmaß durch individuelle, krankheitsunabhängige Faktoren wie Praemorbid, hereditäre Belastung, seelische Konstitution etc. modifiziert werden können. (WALTHER-BUEHL, FEUCHTWAN-GER, RYLANDER, HEYGSTER, SACHS, WANNER etc.)

1. Physiologie und Pathologie rhinencephaler Strukturen

KLUEVER & BUCY haben ein Syndrom nach Laesion der Temporal-lappen im Tierexperiment beschrieben, daß sich aus "psychischer Blindheit" (d.h. der Unfähigkeit, Objekte und Situationen sachgemäss richtig zu verstehen), außergewöhnlicher Zähmheit (Senkung des "Rage-Threshold") Hypersexualität und Hyperphagie zusammensetzt. Dieses Syndrom wurde auch beim Menschen beobachtet. (BARD & MOUNTCASTLE, SAWA, TERZIAN & DALLE ORE,) Wie ADEY, GREEN, ROTHFIELD & HARMAN, SCHREINER & KLING zeigen konnten, sind wesentliche Komponenten des KLUEVER-BUCY-Syndromes rhinencephal bedingt. Eine eingehende Erörterung dieser Befunde erübrigt sich hier jedoch, da keine endogene Psychose - von der Manie vielleicht abgesehen - Elemente dieses Syndroms in pathognostischem Maß enthält. Lediglich die Veränderungen des Schwellenwertes für Wut- und Abwehrreaktionen ist von theoretischer Bedeutung, da das "zahme" Verhalten der Versuchstiere nach Laesionen des Rhinencephalon als Beweis für dessen Einfluss auf das affektive Verhalten angesehen wird (FULTON, JORDAN & MERRITT, GLASER, PAPEZ etc.) Eine solche Veränderung im Verhalten zur Umwelt wird beschrieben bei Laesionen der entorhinealen Region (ADEY), Amygdala und Cortex Pyriformis (SCHREINER & KLING, KING & MEYER) Hippocampus (ROTHFIELD & HARMAN) Gyrus Cinguli (WARD, GLEES & COLE, K.SMITH, HEPPNER, KLUVER, SCHREINER, THOMSEN etc.). Jedoch sind auch gegenteilige Beobachtungen (Wutreaktionen) bekannt (BARD).

FOLTZ & WHITE kamen anhand der Cingulectomie bei morphium-süchtigen Affen zu dem Schluss, daß sich diese Operation, zu mindesten in Bezug auf Entziehungserscheinungen, nicht von der präfrontalen Leukotomie unterschiede. Stimulation des Gyrus Cinguli zeitigte im Tierversuch vor allem neuro-vegetative Veränderungen, während emotionelle Aberationen (Steigerung der Aggressivität, Verteidigungs- und Angriffsstellung) seltener zur Beobachtung kam (SHOWERS & CROSBY, ZAMBRIJITSKI, WARD, POOL & RANSOHOFF, KAADE, SMITH).

Fornixresektion beim Tier blieb ohne Einfluss auf die Affektivität (BENGOCHEA)!

Beim Menschen soll Cingulectomie, resp. Amygdalectomie den Geisteskranken zur verbesserten Umweltsanpassung befähigen (HEPPNER, WHITTY, LE BEAU, TOW, LECHNER). Die therapeutischen Resultate erinnern qualitativ und quantitativ an die präfrontale Leukotomie (SCOVILLE & CAIRNS).

Die Veränderung des "Rage-Tresholds" scheint jedoch nicht nur bei Laesionen des limbischen System aufzutreten. So zeigte HUNSPERGER, daß ein ganzes neuroanatomisches System besteht, welches zwar den Ncl. Amygdala noch einbegreift, von diesem aber abwärtssteigend wesentliche Teile des Mesencephalon und Diencephalon einbegreift und die Angriffs- und Fluchtreflexe von Tieren entscheidend beeinflusst. Veränderungen des Angriffs- und Verteidigungsverhaltens scheinen sich beim Tier durch eine größere Anzahl mehr oder weniger unspezifischer Eingriffe hervorrufen zu lassen, wobei es oft schwierig sein dürfte, den Komplex der Verhaltensstörungen in einzelne psychologische Elemente aufzugliedern.

Die von HUNSPERGER beschriebenen funktionellen Verbindungen des Ncl. Amygdala mit bestimmten diencephalen Hirnarealen weist auch auf die besonders von ADEY untersuchten anatomischen Verbindungen des Rhinencephalon mit den retikulären mesodiencephalen Strukturen hin.

Es ist wiederholt formuliert worden, das Rhinencephalon sei ein allgemeiner Aktivator dieser Formation (ADEY, GREEN, PAPEZ, MACLEAN). Als Beweis für diese These wird angeführt, daß Laesionen des Rhinencephalon zu abrupten Bewußtseinsverlusten führen (ETHELBERG, BARRIS & SCHUMAN, GREEN) während olfaktorische Stimulation beim Tier mit intercolliculärer Sektion zu Weckreaktionen führt (ROSSI & STEFANO, ARDUINI & MORUZZI). Auch diese Theorie kann nur als negatives Argument gewertet werden, denn die klare Bewußtseinslage der endogenen Psychosen gehört zu deren psychopathologischen Kennzeichen.

Eher läßt sich die Rolle des limbischen Systems im Rahmen der Psychosen untersuchen, wenn nicht die aktivierende, sondern die hemmende Eigenschaft des Gyrus Cinguli zum Ausgangspunkt der Betrachtungen gemacht wird. BAILEY, WARD, KENNARD und andere haben dem Gyrus Cinguli die Funktionen eines ganz allgemeinen primitiven Suppressionszentrums zugeschrieben. DUSSER DE BARENNE und MCCULLOCH haben gezeigt, daß die Wirkung dieses Unterdrückerfeldes nicht direkt intrakortikal sondern über das Stammhirn erfolgt. WORMSER versuchte, auf diese Befunde gestützt, das Zustandekommen von Halluzinationen bei Hirntumoren durch die Kombination einer gesteigerten Halluzinosebereitschaft bei Reizung des Gyrus Cinguli plus genetischer Praedisposition zu erklären. Damit würde sich auch die Feststellung von MALAMUD erklären, daß Laesionen des limbischen Systems besonders häufig psychotische Symptome produzieren. Bei Besprechung der Corpus-Callosum-Tumoren wird diese Theorie nochmals erwähnt werden müssen. Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Rolle des Rhinencephalon sollten diese Befunde zurückhaltend interpretiert werden. Wie ADEY zeigen konnte, ist die in diesem Zusammenhang besonders interessante Suppression ascendierender Impulserregungen vom reticulären mesodiencephalen System zum Thalamus ebenso auslösbar durch Reizung des

sensomotorischen Cortex, der frontalen Occulomotoreusarea, paroccipitalen Area, dem oberen Gyrus temporalis, dem Temporalpol, dem medialen frontalen Cortex, dem basalen occipitotemporalen Cortex und besonders der Entorrhinealareale. Die Rolle des Gyrus Cinguli bei der Bahnung und Hemmung der zentralnervösen Aktivität braucht demnach keine spezifische zu sein.

Untersuchungen bei der Temporallappenepilepsie und dem Versuch der Temporallappenresektion führten ebenfalls zu Erkenntnissen über die Funktion des Hippocampus. Experimentelle Reizversuche und EEG-Untersuchungen zeigten, daß es typische "Temporallappenhalluzinationen" gab (NIEDERMEYER, PENFIELD & JASPERS, NEIMEIER, WILLIAMS) und das insbesondere epileptische Auren mit starker emotioneller Färbung sich über den Temporalpolen lokalisieren ließen (WILLIAMS). Derartige Halluzinationen ließen sich jedoch im Reizversuch nur bei Epileptikern, nicht bei geistig Gesunden auslösen (PENFIELD & JASPER) so daß angenommen werden muß, daß noch andere Elemente an ihrem Zustandekommen beteiligt seien. Auch zeichnen sich diese Halluzinationen durch die starke Beteiligung bereits vorhandenen intrapsychischen Materials, durch den Einfluss von Gedächtnis und Emotion, andererseits aber durch die Trübung der Bewußtseinslage aus (NIEDERMEYER, LECHNER, HULLAY) und bilden im Gegensatz zu den Halluzinationen der Schizophrenen eher "rekollektive Trugwahrnehmungen" mit Übergängen zu echten "Dreamy States".

Berichte über die psychopathologischen Folgen partieller oder totaler Temporallappenresektion lauten unterschiedlich. PENFIELD, FRENCH oder BAILEY, beobachteten keine markanten psychischen Veränderungen. LECHNER wies darauf hin, daß die Eingriffe dieser Chirurgen wahrscheinlich den Hippocampus nicht betroffen hätten, daß aber bei substantielleren Operationen mit Beteiligung der Hippocampusformation regelmäßig Veränderungen der Emotionalität und des Affektes

aufträten (HILL, HULLAY, GREEN). Diese Erscheinungen waren jedoch schwer zu klassifizieren und konnten ganz unterschiedlicher Art sein: Bei Patienten, die vor der Operation an Reizbarkeit und Affektlabilität gelitten hatten, verschwand diese, bei anderen trat sie nach der Operation überhaupt erst auf. (HULLAY, LECHNER). Auch verschwanden diese Störungen häufig nach wenigen Monaten (LECHNER). Der Umstand, daß die beobachteten Veränderungen der Masse der zerstörten Hirnsubstanz parallel gingen, erinnern stark an die Beobachtungen bei der praefrontalen Leukotomie, so daß man sich fragen darf, ob man es nicht mit einem ganz unspezifischen, auf allgemeiner Hirnschädigung basierenden Psychosyndrom zu tun hat.

Ein anderer Weg zur Lösung des Problemes ist sehr vorsichtig von MOREL formuliert worden. Er machte die Hypothese HERRECKS von der primären Bedeutung olfaktorischer Impulse für das Gesamtverhalten zum Ausgangspunkt seiner Betrachtungen und deutete auf das Primat olfaktorischer über akustische und optische Halluzinationen bei einigen Krankheitsbildern (z.B. der chronischen Halluzinose) hin. In diesem Zusammenhang scheint auch der Versuch FREEMANS, akustische Halluzinationen im Ncl. Amygdala, resp. der NEYMEYERS, Halluzinationen überhaupt im Uncus Hippocampi zu lokalisieren, von Bedeutung.

2. Septalregion: Tierexperimentelle Befunde.

HEATH schloss auf Grund mannigfacher Experimente am Tier auf die Bedeutung der Septumregion sowohl für die Stressbewältigung als auch für das schizophrene Geschehen. In einer Reihe von Experimenten zeigte die TULANE-Gruppe, daß Laesionen der septalen Region zu Veränderungen des Stoffwechsel führten, wie sie sonst nur bei der adrenocorticalen Insuffizienz zur Beobachtung kommen: nämlich Verarmung der Glykogenspeicher, Hypoglykaemie, Abfall des Blutnatriumspiegel,

Anstieg des Blutkalium und Hypothermie. Wieweit diese Ausfälle typisch für Laesionen der Septumregion sind, wieweit sie durch Reizung oder Zerstörung der topographisch benachbarten hypothalamischen Zentren verursacht wurden, soll hier nicht untersucht werden. Gerade die Stoffwechselstörungen nach Septumlaesion sprechen gegen die HEATSCHE Hypothese über die Pathogenese der Schizophrenie, bei der sich manifeste Aberationen der geschilderten Art wohl nur in Ausnahmefällen finden, resp. im Allgemeinen kaum ein statistisch signifikantes Ausmaß annehmen.

(CAMERON, HOSKINS, MACKENZIE SHATTOCK, HENSCHEL, BROZEK & KEYS, GOTTLIEB & LINDNER, BOCKHAVEN, GREENBLATT & SALOMON, HOAGLAND, SIDNEY, GOTTFRIED & WILNER, WERBIN, KATZENELLENBOGEN & SNYDER, KATZENELLENBOGEN & GOLDSMITH, EATON & MINTZ, WALTHER & GORDONOFF, TINGEY, OXON & HARDWICK etc.)

Wesentlicher scheinen die Befunde von HUNT, daß Laesionen der Septumregion bei der Ratte die Reaktionsbereitschaft gegenüber Meprobramat verändere und von HELLER et al., der nach Septumlaesionen die gleiche Potenzierung der Barbiturat-Wirkung beobachtete, wie sie die Wirkung vieler Neuroplegica unbeschadet ihrer verschiedenen chemischen Struktur und ihrer Einwirkung auf die Serotoninspiegel auszeichnet. Diese Befunde sprechen für die Möglichkeit, den Angriffspunkt der Psychosedativa jedenfalls partiell in der Septumregion lokalisieren zu können.

Die affektiven Veränderungen, die HEATH bei Katzen und Affen nach Septumreizung, resp. - Zerstörung beobachtete, sind schwierig zu interpretieren. Derartige Laesionen sollen bei der Katze alle emotionellen Reaktionen wie Wut, Angst und Zuneigung unterdrückt und ausgesprochene, an Flexibilitas cereae gemahnende Hypokinesien hervorgerufen haben. Da jedoch bei diesen Experimenten auch Teile des Ncl. Caudatus zerstört wurden, sind die Resultate vieldeutig. RANSON & INGRAM hatten schon 1932 kataleptische Phaenomene bei der Katze nach Elektrodenreizung im Gebiet zwischen Corpora

mamilaria und dem III. Hirnventrikel beschrieben. Die Spezifität derartiger motorischer Phänomene beim Tier ist ganz allgemein gering und eine Identifizierung mit den katatonen Symptomen der Schizophrenie gewagt. BOND berichtet über Trübung des Bewußtseins, hypokinetische Phänomene und Fehlen von Wutreaktionen bei der Katze nach Septumlaesion im Gegensatz zu HUNT, der bei der Ratte erhöhte Reizbarkeit produzierte. Beim Affen beobachtete HEATH nach elektrischer Stimulation des Septum einen "alerting pattern", d.h. erhöhte Aufmerksamkeit und geistige Lebendigkeit, im Gegensatz zur Stimulation des Nucleus caudatus, die zur geistigen Stumpfheit führte.

Versuche von OLDS bei der Ratte und Katze zeigten, daß diese Tiere bei elektrischer Stimulation offensichtlich Lustgefühle perzipierten. So wurde etwa beobachtet, daß Ratten mit eingepflanzten Dauerelektroden nach gehörigem Training eine Drucktaste, die den Stimulationsstrom einschaltete, mit besonderer Häufigkeit drückten. HEATH verwendete diese Beobachtung im Sinne seiner Hypothese von der mangelhaften Lustintegration als Ursache der Schizophrenie (RADO). Die psychologischen Implikationen einer solchen Schlußfolgerung sollen hier nicht diskutiert werden. Das merkwürdige Phänomen ist jedoch nicht ein Spezifikum der Septalregion, da es auch bei Stimulation anderer rhinencephaler und benachbarter Areale auftritt (OLDS, BRADY & NAUTA.) MACLEAN versuchte es im Zusammenhang mit der beobachteten Hypersexualisation des KLUEVER-BUCY Syndromes als zentralnervös ausgelöstes Analogon des Orgasmus zu erklären.

Im Sinne der HEATHschen These ließe sich endlich noch die Feststellung von GREEN & ARDUINI verwerten, die nach Zerstörung des Septum und Fornix eine Unterdrückung hippocampaler Reaktionen auf Stimuli beobachteten und dem Septum daher die Funktion eines Aktivators innerhalb des Rhinencephalen Systems zuordneten. KENNARD vermutete ebenfalls einen solchen universellen Aktivator im rostralen Gyrus cinguli.

3. Septalregion: Pathologie

Untersuchungen über psychopathologische Symptome, die bei Erkrankungen der Septalregion auftreten, werden durch die Heterogenität dieses Hirnareals erschwert. Septum Pellucidum, Corpus Callosum und orbitaler Stirnhirncortex müssen bei einer solchen Untersuchung berücksichtigt werden, ohne daß es immer möglich sein wird, die diesen Substraten zuordenbaren Symptome von denen der topographisch benachbarten, funktionell aber unter Umständen ganz verschiedenartigen Umgebung zu trennen. So scheinen etwa die Beobachtungen von PAPEZ über mit Geruchshalluzinationen verbundene epileptische Grand-Mal-Attacken bei Tumoren im Gebiet der Tuberculae olfactoriae nicht ohne weiteres als typische Riechhirnsymptome deutbar zu sein, da der Anteil der unmittelbar unter dieser Gegend liegenden, aber weder funktionell noch anatomisch mit ihnen sicher verbundenen Anteile des Striatum nicht abzuklären ist. Die Mutmaßung von PAPEZ, die bei Sclerose der Art.cerebralis media auftretenden Affektstörungen seien lokale, dem Gyrus subcallosus zuordenbare Symptome, da ähnliche Erscheinungen auch bei experimentellen Laesionen dieses Gyrus im Tierversuch auftreten, (unkontrolliertes, aggressives Verhalten) scheint in Anbetracht des weiten Versorgungsgebietes der mittleren Hirnarterie noch der Bestätigung zu bedürfen. Die Pathologie des Septum pellucidum scheint in diesem Zusammenhang besonders wesentlich, liegt dieses doch im topographischen Mittelpunkt der Septumregion und sollen daher Veränderungen des Ersteren tiefgreifende Einflüsse auf die Funktion des Letzteren ausüben können. Erstaunlicherweise bestätigt sich diese Annahme nicht, d.h. von einer eigentlichen Septum-Pellucidum Symptomatik kann garnicht gesprochen werden. Daß Tumoren des Septum pellucidum ganz unspezifische Störungen hervorrufen und unter Umständen sogar ganz stumm bleiben haben bereits BERNs und URECHIA & KEMBACH konstatiert. Die von BERNs in wenigen Fällen beschriebenen Geruchshalluzinationen weisen allerdings auf eine Beeinflussung rhinencephaler Zentren hin.

HUGHES und Mitarbeiter analysierten die 65 in der Weltliteratur beschriebenen Fälle von Septumtumoren (CHUSID & GUTIERREZ-MAHONEY, FRENCH & BUCY) und kamen zu dem Schluss, daß Tumoren dieser Gegend selbst überhaupt symptomlos seien und es nur durch Zunahme des Hirndrucks zu Krankheitserscheinungen (meist vom occipitocerebellaren Typ) käme. Noch symptomarmer sind Cysten des Septum Pellucidum, die häufig überhaupt nur als Zufallsbefunde bei der Autopsie entdeckt werden (FATTOVICH) und erst nach Verlegung der Foramina monroi pathologische Erscheinungen hervorrufen (HUGHES).

Agenesie des Septum Pellucidum muss stets als ein Teilbefund multipler, möglicherweise auf hereditärer Grundlage entstehender Hirnanomalien angesehen werden (s.a. der Fall von DURAND & BRUSA) und zeitigt im Allgemeinen außer Schwachsinn und möglicherweise epileptischen Phänomenen wenig psychopathologisch Kennzeichnendes (DURAND & BRUSA, FELD & GRUNER, ZDRAHAL & MIKULA, VINKEN & STRACKEE-KUIJER).

Anders liegt der Fall beim Corpus callosum. Balkentumoren produzieren in einer überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Symptomatik, die durch psychotische Strukturierung gekennzeichnet ist (RAYMOND, GIANELLI, LEVY-VALENSY, SCHUSTER, DERYMACKER, AYALA, MINGAZZINI, BALDUZZI, IRONSIDE & GUTTMACKER, HOLMES, VANGHEUCHTEN, ADELSTEIN & CARTER, ARMITAGE & MAEGHER, MICHELSEN ADSON, BRIHAYA etc.) Die Angaben über die Häufigkeit psychotischer Symptome schwanken zwischen 90 und 100 % aller Fälle. Das typische, von RAYMOND zum ersten Mal beschriebene Balkensyndrom passt gut in die neueren Vorstellungen über die Funktion des limbischen Systems: Tiefgreifende Charakterveränderungen, Depression, Sperrungen des Denkens und Handelns im Sinne psychotischer Assoziationsstörungen (RAYMOND, LEVY-VALENSI, GIESE, BALDUZZI, MICHELSEN, ALPERS & GRANT, ARMITAGE & MEAGHER, VORIS & ACHESON) lassen sich als Ausdruck einer generellen Suppression deuten. Insbesondere scheint die HEATHsche Hypothese, bei den schizophrenen Symptomen handele es sich um Erscheinungen, die durch generelle cerebrale Suppression (resp. Störung der Aktivierung) produziert werden, eine

mächtige Stütze zu erhalten. Lassen sich doch die Übergänge von der Supression über die Inkohaerenz bis zur Wahnbildung und Halluzination gerade beim Balkentumor gut beobachten. So wiesen auch etwa HOLMES, ALPERS, CONSTANTIN, AGOSTA und andere auf die Häufigkeit typisch endogen-psychotischer Bilder beim Balkentumor hin. BALDUZZI's Zusammenstellung aller vor 1927 beschriebenen Fälle enthält wenigstens 6% typisch schizophrene Bilder (verglichen mit 1% bei Hirntumoren überhaupt - WALTHER-BUEHL), so die Fälle von BENJAMIN, SCHAAD, BERKLEY, PUGLIESE, RANSOM, BEEVOR, PUTTMAN, FANTONI, LEVI-VALENSI, CONSTANTIN, AGOSTA.

In Übereinstimmung mit der These der TULANE-Gruppe müßten diejenigen Balkentumoren, die im Rostrum und Genu lokalisiert sind, die typischsten psychotischen Symptome hervorrufen. Eine Einteilung der Balkensymptome nach Lokalisation ist auch öfters angestrebt (MILANI, DURET, REDLICH, LIPPMANN, SCHUSTER, SCHUPFER, LEVI-VALENSI), jedoch später wieder aufgegeben worden (STERN, AYALA, BALDUZZI). Wesentlich scheint, daß eine solche Lokalisationslehre Halluzinosen und delirartige Krankheitsbilder vor allem in den hinteren, mit dem Septum nicht in Verbindung stehenden Balkenanteilen zu verlegen trachtete, während septumnahe Tumoren sich durch Hemmung, Supression und Bewußtseinstörung auszeichneten. Eine derartige Aufsplitterung der Symptome widerspräche der Auffassung der Septalregion als schizophrenogenes Hirnareal, bestätigte aber die Auffassung, daß die septale Region ein universeller Aktivator sein könnte. VAN BOGAERT versuchte, typische psychotische Balkensymptome dem Lebensalter der Erkrankten zuzuordnen - ein Einteilungsschema, das von MONIZ widerlegt werden konnte. Alles in Allem ergibt sich, daß die psychotischen Symptome bei Balkentumoren weder konstant noch konsistent zu sein brauchen, was auch von STERN betont wurde, der insbesondere darauf hinwies, daß erstens Balkentumoren - auch des Rostrum und Genu - durchaus symptomlos bleiben können (s.a. Fälle von HAUENSCHILD, HARTMANN, LIPPMANN, STERN, SCHUSTER, MILLS, LEICHTENSTEIN und anderen)

und daß man sich zweitens hüten müßte, alle psychischen Symptome bei Balkentumor als hirnlokale Erscheinungen aufzufassen: Insbesondere die "Hemmungen" seien wohl weniger schizophrene Inkohaerenzen als vielmehr hirndruckbedingte Benommenheitszustände. Es ist versucht worden, die Symptomatik des Balkentumors auf Reizung, resp. Zerstörung der dem Balken benachbarten Hirnareale zurückzuführen (ALPERS, VAN GEHUCHTEN & DEREYMACKER, BRIHAYA & ANDRE-BALISAUX, SCHLESINGER), ohne damit aber eine befriedigende Lösung des Problems zu finden. Tumoren, die nachweislich auf das Corpus Callosum beschränkt blieben, wiesen psychotische Symptome in der gleichen Häufigkeit auf wie solche, die die Nachbarschaft invasierten (Fälle von BERKLEY, BEEVOR, NEWTON-PITTS, PUGLIESE, KOPETZYSKI, AGOSTINI, LEGRAIN, ZINGERLE etc.) und Tumoren der dem Balken zunächstliegenden Hirnabschnitte produzierten häufiger psychotische Bilder, wenn der Balken mitbeteiligt war, als wenn dies nicht der Fall war (VORIS & ADSON). Daß aber das Corpus Callosum nicht primäre Ursache der beobachteten Phänomene sein kann beweisen die Fälle von Balkenagenesie. Völlige Balkenagenesie kann ganz symptomlos bleiben und nur als Zufallsbefund bei der Autopsie entdeckt werden (VAN VALKENBURG, O.MEYER, BRUCE) und Symptome, wenn sie auftreten, beschränken sich in der Mehrzahl der Fälle auf Intelligenzdefekte und generalisierte epileptische Anfälle (DE LANGE, GOLDSOHN, HYNDMANN & PENFIELD, RUSSEL & REITAN, NAIMAN & FRASER, KRISCHECK, MINGAZZINI, BALDUZZI, CAMERON & NICHOLLS, MASSEBOEUF, DE MORSIER, CARPENTER, ANDRE - BALISAUX, BAKER & GRAVES, DE CRINIS, IRSIGLER etc.) Auch diese Symptome sind wohl eher Ausdruck multipler Hirnanomalien, die mit der Balkenagenesie vergesellschaftet auftreten (KIRSCHBAUM). Daß nämlich auf den Balken beschränkte Laesionen oft vollkommen symptomlos bleiben zeigen die totalen operativen Balkenresektionen (VAN WAGNER, HERREN, DANDY, AKELAITAS). Es ist daher verständlich, daß SCHLESINGER das Auftreten psychotischer Symptome bei Balkentumoren auf eine Compression, resp. Zerstörung des Gyrus cinguli zurückzuführen versuchte. Diese Auffassung entspricht der PAPEZschen Hypothese über die Funktion des limbischen Systems, läßt sich aber

anhand der klinischen Befunde nicht voll bestätigen. Wie bereits gezeigt wurde, produzieren auch sicher nur auf den Balken beschränkte Tumoren psychotische Symptome, während die mit der Balkenagenesie vergesellschaftet auftretenden Balkenlipome trotz Kompression der Umgebung (siehe der Fall von WOLFSON) oft ganz symptomlos bleiben (HUDDLESON, ANDRE-BALISEAU & BIHAYE). Ob überhaupt die Balkenagenesie eine isolierbare Anomalie darstellt, oder ob sie nur Teil einer allgemeinen rhinencephalen oder archencephalen Organisatorschädigung (ZWEYMUELLER) ist, muß dahingestellt bleiben. Die Übergänge zur Arrhinencephalie und zur kraniocerebralen Dysraphie nach DE MORSIER sind fließend, und Anomalien anderer rhinencephaler Strukturen (Septum pellucidum, Gyrus cinguli, Fornix, vordere und hintere Commissur) treten, je nach der teratogenetischen Determination, in graduell recht unterschiedlichem Maße konkomitant auf (siehe auch der Fall von FATTOVICH). (KUNDRAT, HINRICHS, ERNST, KAUTZKY, OSTER-TAG).

Daß überhaupt Arrhinencephalie selbst bei Beteiligung der Temporallappen, Hippocampusformation, Bulbi, Tractus und Striae olfactoriae und des Fornix fast symptomlos bleiben kann, resp. nur unspezifische Symptome wie Intelligenzdefekte und generalisierte epileptische Anfälle zeitigt, zeigen die Untersuchungen von DEKABAN, ZIEGLER, HADJIEV, GANZEV, GROSZ & KALTENBACH. NATHAN & SMITH beschrieben Hippocampusagenesie ohne Geistesstörungen.

Betrachtet man somit die Agenesie des Corpus Callosum als Teilaspekt einer allgemeinen rhinencephalen Schädigung so wird die These SCHLESINGERS, Balkentumoren seien im Gegensatz zu Balkenagenesien deshalb soviel symptomreicher, weil sie die rhinencephalen Strukturen in ausgedehnterem Ausmaß schädigten, stark in Frage gestellt.

Das Tierexperiment hat die Frage nach der Funktion des Balkens gleichfalls nicht zu lösen vermocht. Solche Versuche lassen sich bis in die erste Hälfte des vorigen Jahrhunderts verfolgen (LONGET, FERRIER) ohne verwertbare Resultate gezeitigt zu haben.

Balkendurchtrennung beim Tier soll wohl in einigen Fällen Veränderungen der Affektivität hervorgerufen haben (BYKOW & SPERANSKY, KENNARD, WATTS, LAFORA & PRADOS, MURATOFF, SELETZKY & GILULA) jedoch verschwanden diese Phänomene innerhalb weniger Tage wieder und stellten wohl nur ganz unspezifische Operationsfolgen dar (MURATOFF, LAFORA & PRADOS). Körperliche Behinderung durch neurologische Ausfälle mögen in einigen Fällen Apathie und Initiativverlust vorgetäuscht haben. (KENNARD & WATTS) Bei anderen Forschern blieben experimentelle Balkenresektionen ganz symptomlos (KORONYI, HARTMANN & TRENDLENBURG).

4. Septalregion: Stimulation beim Menschen.

Subcorticale Elektrostimulation Schizophrener mittels eingepflanzter Dauerelektroden wurde bisher nur durch die TULANE-Gruppe versucht. Obgleich die Methode als therapeutische Technik unterdessen verlassen wurde, spielen die erhaltenen Resultate bei den theoretischen Erwägungen HEATH immer noch eine solche Rolle, daß sie hier zusammengefasst beschrieben werden sollen.

Von 20 schweren Defektschizophrenen wurden durch Elektrodenreizung

- 5 mit Defekt geheilt
- 8 bedeutend gebessert
- 3 fraglich gebessert
- 4 blieben unbeeinflusst.

Aus der ersten Gruppe (guter Erfolg) starb ein Patient an den Folgen der Operation, die Überlebenden konnten im Verlauf der folgenden Monate zu den Angehörigen entlassen werden. Keiner von ihnen war wieder voll arbeitsfähig. Ihr Verhalten war durch Affektinkontinenz, Reizbarkeit, allgemeine Verlangsamung und Passivität gekennzeichnet. Als Beispiel sei Fall 4 wörtlich (nach HEATH) zitiert: " Zur Zeit lebt er daheim mit seinen Eltern und Geschwistern. Er hat keine Anstellung aber er interessiert sich für Garten- und grobe Schreierarbeit. Er hilft seiner Mutter im Haushalt, obgleich er sich bei diesen Verrichtungen noch langsam und ungeschickt anstellt. Gelegentlich erneuert er sein Interesse an Musik und geht auch allein zur Kirche

und in das Kino, aber bisher hat er noch durchaus keinen Kontakt mit seinen Mitmenschen. Dieser Patient zeigt ... die oben erwähnten Gedächtnisdefekte."

Dieser durch subcorticale Elektrostimulation hervorgerufene Zustand erinnert auffällig an die nach der praefrontalen Leukotomie beobachteten, wobei allerdings hier ein traumatisches Stirnhirnsyndrom in besonderer Stärke aufzutreten scheint. Ob die Septumstimulation darüberhinaus therapeutische Effekte zeitigt, lässt sich den Veröffentlichungen der TULANE-Gruppe nicht entnehmen.

Die Reaktion des Patienten unmittelbar nach der Elektrostimulation zeigt wenig Charakteristisches. Zu den von HEATH erwähnten subjektiven Lustempfindungen ("I feel more normal" "I had a glowing feeling" "I feel good") schien es nur in ganz wenigen Fällen gekommen zu sein - bei den meisten Patienten kam es wohl infolge von Bewusstseinsverlust, resp. epileptischen Anfällen unter der Prozedur überhaupt nicht zur Verbalisation.

Affektive Auflockerung soll der Elektrostimulation gefolgt sein, lässt sich jedoch auch mit unspezifischen Faktoren in Verbindung bringen. Es sollte nicht vergessen werden, daß die Patienten unmittelbar nach der operativen Prozedur intensivster Psycho- und ~~Soma~~totherapie unterzogen wurden. Im Verlauf der Rekonvaleszenz entwickelten die Patienten Affektveränderungen, die eher an hirnorganische Affektlabilität als an eine affektive Auflockerung gemahnten. (Fall 2: "hypomaniac and euphoric". Fall 12: "irritable when frustrated" etc.)

Urteile über eine mögliche Beeinflussung der akzessorischen Symptome lassen sich kaum fällen, da insbesondere die Gruppe, die die besten therapeutischen Resultate aufwies, bereits vor der Operation kaum unter akuten psychotischen Produktionen litt.

5. Frontalhirn.

Experimentelle oder pathologische Untersuchungen der Frontalhirnfunktion müssen aus zwei Gründen bei dieser Untersuchung berücksichtigt werden: Erstens geht HEATH bei seiner Formulierung des "ascending facilitatory mechanism" von der Annahme einer Entladungskette zwischen dem Praefrontalcortex und der Septumregion aus. Zweitens ließe sich eine Beeinträchtigung der Septumfunktion durch krankhafte Veränderungen der benachbarten oder sogar der in diese Regionbeinbezogenen orbitalen Stirnhirnanteilen vorstellen.

Die Annahme, die praefrontalen Rindenfelder Brodman 9 und 11 seien von besonderer Bedeutung für den "facilitatory mechanism" beruht teilweise auf Beobachtungen, die die COLUMBIA-GREYSTONE-Gruppe bei der Topectomie sammeln konnten. Die Forscher dieser Gruppe fanden, daß eine elektive Zerstörung der Brodman-Felder 9, 10 und 46 bei chronischen Schizophrenien wirksamer war, als die konventionelle Leukotomie, und schlossen daher auf eine spezifische, mit der Natur der Psychose im Zusammenhang stehende Funktion dieser Gebiete (METTLER). Ähnliche Bedeutung war diesen Hirnarealen schon früher von KLEIST zugeordnet worden, der im 9. Brodmann-Feld (Area frontalis granularis, Fdm nach ECONOMO), ein Zentrum für den Antrieb zur Gesamtbewegung und zum Denken vermutete. HEATH überprüft die Untersuchungen METTLERS über die neuroanatomischen Verbindungen zwischen diesen Feldern und der Septumregion und konnte sie encephalographisch bestätigen. Jedoch ist die Auffassung der COLUMBIA-GREYSTONE-Gruppe unterdessen widerlegt worden. Der besondere Effekt der Topectomie wurde auf den Umstand zurückgeführt, daß bei dieser Operation ausgedehntere Anteile der frontothalamischen Bahnen zerstört wurden; daß die besondere Wirkung der Topectomie also auf einem quantitativen, nicht einem qualitativen Faktor beruhe (HOCH). Zu dieser Ansicht bekannten sich auch Untersucher der GREYSTONE-Gruppe (POOL). Untersuchungen von MCLARDY & MEYER, DE MADEIROS & GARCIA, PENFIELD, HAFNER und anderen haben in den letzten Jahren die Vermutung immer mehr bestärkt, der Leukotomie-Effekt sei

proportional der Menge der zerstörten Hirnsubstanz ohne Rücksicht auf deren Lokalisation. Insbesondere darf heute wohl als gesichert gelten, daß die Leukotomie nicht den primären schizophrenen Prozess verändert, sondern daß der therapeutische Effekt lediglich von der Stärke des artifiziell hervorgerufenen Stirnhirnsyndroms abhängt (FREEMAN, HAFFNER, ROBINSON, STROEM-OLSEN, FREEMANN & WATTS, BRODY etc.) Auch bestätigen anatomisch-pathologische Befunde am Hirn Leukotomierter, daß der therapeutische Effekt dieser Operation von dem Ausmaß, nicht der Lokalisation der zerstörten Hirnsubstanz abhängig ist (MCLARDY & MEYER, DEMADEIROS & GARCIA).

Die Frage nach einer spezifischen Symptomatologie derjenigen Stirnhirnerkrankungen, die die corticalen Areale der Septumregion direkt in Mitleidenschaft ziehen, läßt sich nur beantworten, wenn man der Stirnhirnrinde ein Höchstmaß lokalisatorischer Spezifität im Sinne von KLEIST zubilligt. Grundsätzlich müßte zumindest eine Differenzierung in ein Orbital- und ein Konvexitätssyndrom möglich sein, wobei nur ersteres für die gesuchte Symptomatik relevant wäre. Eine solche Differenzierung wird beschrieben von FAUST, GRUENTHAL, HEYGSTER, KLAGES, KRETSCHMAR, MAYER-GROSS, MEYER & WITTKOWSKY, REITMAN, KLEIST, SCHNEIDER, SPATZ und vielen Anderen, jedoch herrscht über die Natur der Orbitalsymptome keine Einstimmigkeit. Störungen, die sich im Sinne von HEATH als Beeinträchtigung der Aktivator-Funktion interpretieren liessen, d.h. Hemmungen, Verflachungen, Dissoziationen, Kontakt- und Kontinuitätsverluste werden beschrieben von FAUST, SCHNEIDER, SPATZ, KRETSCHMAR, KLAGES, HEYGSTER etc. Jedoch sind auch genau entgegengesetzte Phänomene zur Beobachtung gekommen: Euphorie, Extraversion und sexuelle Antriebssteigerung (MAYER-GROSS) Manie (MEYER & WITTKOWSKY) Hyperaktivität, Euphorie und Enthemmung (REITMAN).

Die anhand von Traumen, Tumoren, Operationen und Erkrankungen des Stirnhirns gewonnenen Erfahrungen sind von HAEFNER dahingehend zusammengefasst worden, daß eine lokalisatorische Aufgliederung des Stirnhirns in einzelne Areale, ja, daß überhaupt eine spezifische Stirnhirn-Symptomatik, die sich vom hirnlokalen

Psychosyndrom nach M.BLEULER klar abgrenzen läßt, in zunehmendem Maß als unwahrscheinlich gelten muß. Jedoch selbst vorausgesetzt, eine typische Stirnhirnsymptomatik bestünde, so bezöge sich diese weit eher auf die komplexen intellektuellen Funktionen. Die in der Septumregion vermuteten Zentren der Primitivverhaltensweisen, resp. deren universelle Aktivatoren werden durch Stirnhirnerkrankungen am wenigsten in Mitleiden-schaft gezogen. (FREEMAN, GOLDSTEIN, WALTHER-BUEHL, HAEFNER, KISKER, FLEMING, HOFSTAETTER, BERLINER, MAYER-GROSS, MOORE, BEVERIDGE, ROBINSON, PETRIE, CROWN, RYLANDER).

6. Andere Erkrankungen des ZNS.

Eine Anzahl von Erkrankungen weist in einzelnen Stadien oder in einzelnen Fällen schizophrenieähnliche Symptome auf. Es ist häufig versucht worden, ein anatomisches Substrat dieser besonderen Verlaufsform zu finden. Derartige Untersuchungen an statistisch signifikanten ausreichenden Material werden sich - da die meisten der in Frage kommenden Erkrankungen (Progressive Paralyse, Lyssa, Encephalitis epidemica) heute zu den Seltenheiten zählen - vor allem in älteren Publikationen finden. Schizophrenieähnliche Verläufe bei der Progressiven Paralyse wurden histologisch untersucht von HECHST, GRUHLE-RANKE, SCHROEDER, PLAUT-SPIELMEYER, KUFS etc. Das pathologische Bild zeigte keine Abweichungen von der Norm, der pathologische Prozess war vorwiegend cortical lokalisiert und zeigte die typische Abnahme von frontal noch occipital. GUREVIC beschrieb bei Fällen katatoner Prägung stärkere Beteiligung der Stammganglien. Eine aus dem Rahmen der Norm fallende Beteiligung des Rhinencephalon wurde nie gesehen. Selbst die Annahme, das akustische Halluzinationen häufiger bei Paralysefällen mit starker Beteiligung der Temporallappen aufträten (JAKOB, STRAEUSSLER & KOSKINAS, WILLMANN & RANKE, HERRMANN & HERRENHEISER) ließ sich nicht bestätigen (HECHST, SPIELMEYER, LEHOCZKY, SCHMIDT-KRAEPELIN, GUTTMAN & KIRSCHBAUM). Untersuchungen schizophrenieähnlicher Verläufe bei Tabespsychosen zeigten dieselben negativen Resultate

(SIOLI, SCHROEDER, URECHIA, JAKOB, HALLERVORDEN). Fälle von Encephalitis Epidemica mit typisch schizophrener Symptomatik (STEINER, FORSTER, LANGE, STERZ, LEYSEN, BOSTROEM, SPATZ, WILKENS, SCHOLZ) verlaufen ohne Beteiligung des limbischen System. BONHOEFFER postulierte zwar die Hypothese, daß die Antriebsstörungen beim jugendlichen Encephalitiker (Hyperphrenie) auf einer "Konkordanzstörung zwischen neencephalen und palaencephalen Zentren" beruhe, zu der das noch ungereifte Zentralnervensystem besonders disponiert sei, doch war es nicht möglich, diese Hypothese anhand konkreter hirnorganischer Befunde zu sichern. Auch darf nicht vergessen werden, daß BONHOEFFER in diesem Fall unter den palaencephalen Zentren die mesencephalen, nicht die rhinencephalen Gangliengebiete verstand, die auch von WILKENS, SCHOLZ oder LEYSER für die psychotischen Symptome bei der Encephalitis verantwortlich gemacht wurden. Hirnpathologische Veränderungen beim chronischen Alkoholismus erwiesen sich als noch unspezifischer, auch in den Fällen, die mit Delir und Halluzinose einhergingen. MOREL's Versuch, einige Fälle chronischer Halluzinose mit Störungen innerhalb des Riechhirns in in Verbindung zu bringen, wurde bereits erwähnt, doch betont auch MOREL, daß ein pathologisch-anatomisches Substrat sich für seine Hypothese nicht finden ließe.

SANTO-DOMINGO beschrieb bei Delirium Tremens unter anderem Veränderungen des Trigonum Olfactorium, Fornix, Septum und Ammons-horn, - ein Teilbefund der allgemeinen Zentralnervöser Schäden, dem er keine spezifische Bedeutung zumass.

Das MARCHIAFAVA-BIGNAMI-Syndrom, eine seltene Verlaufsform alkoholischer Encephalopathie, zeichnet sich allerdings durch eine elektive Beteiligung des Corpus Callosum aus. Psychopathologisch ist das Krankheitsbild gekennzeichnet durch zunehmende Demenz, Bewußtseinstörung, Erregungszustände; Neurologisch durch Rigor, Tremor, Dysarthrie, Hemiplegien, Pyramidenbahnsymptome und Apraxien (ORLANDO, BOUDIN, BARBIZET & BRION, DELAY & BRION) Halluzinationen sind in der Literatur - nach JEQUIER & WILDI - nur in 8 von 50 Fällen beschrieben worden; schizophrenieähnliche Zustandsbilder sollen vorkommen. Eine Zuordnung dieser

Symptome zu den für diese Krankheit typischen Balkennekrosen (MARCHIAVAVA, ROSSI, INSOLATO, BOHROD, RIESE & JONES, BOUDIN, ORLANDO etc.) scheint jedoch nicht statthaft, treten doch fast alle durch chronischen Alkoholismus hervorgerufene pathologische Hirnlaesionen gegebenenfalls auf und ist vor allem auch das Krankheitsbild pathologisch nicht klar gegen die universelle laminaere Sclerose der Encephalopathie nach GAYET-WERNICKE abgrenzbar (DELAY & BRION, BOUDIN).

Bei der Chorea Huntington läßt sich ebenfalls eine Häufung schizophrenieähnlicher Verläufe feststellen (ELSAESSER, KEHRER, ENTRES, MOHR, MEYERHOFFER, NAEF, OPPLER, WEBER, MERGUET, NICOTRA, DIEFENDORF, KOLMAR) ohne daß eine Beteiligung des limbischen System sicher nachweisbar wäre (HALLERVORDEN, ALZHEIMER, KEHRER, BIELSCHOWSKY, SPIELMEYER, STERN, STONE, FABER, DAVISON). Die Lyssa verdient in diesem Zusammenhang besondere Beachtung, da bei ihr, zumindest beim Tier, Veränderungen des Ammonshorn das pathologische Bild kennzeichnen. Jedoch scheint die Veränderung des "Rage threshold" und der Affektivität, die der Krankheit ihren volkstümlichen Namen gegeben hat, beim Menschen nicht in der Regel aufzutreten (EWALD, BONHOEFFER) wie dann auch die Erkrankung psychopathologisch und pathologisch-anatomisch eher unter dem Bild einer diffusen Encephalitis abzulaufen pflegt (BONHOEFFER, WEIMAN, SPATZ). Neben Veränderungen im Ammonshorn finden sich ebenso markante in Brücke, verlängertem Mark, Substantia nigra, zentralem Hohlengrau und Kleinhirn. (LOEWENBERG, WEIMAN).

Von anderen gelegentlich schizophrenieform verlaufenden zentralnervösen Erkrankungen seien noch erwähnt die Multiple Sclerose (FERRARO, GUDDEN, HOLT & TEDESCHI, HOESSLIN, LANNOIS, REDLICH-ECONOMO, SAETHRE, MEYNERT, SEELIGMUELLER, LACHMUND, NONNE, SUGAR & NADELL) Funiculaere Myelose (BOWMAN, FRIEDLAENDER & DEGRADE, HULETT, PERU & GEIGER, WOHLWILL) und tuberkuloese Meningitis (BUMKE, ELSAESSER, KOETTGEN, LE GRAS, RANKE, REDLICH, WEIL & PEELM.) Bei keiner dieser Erkrankungen ist eine spezifische rhinencephale Beteiligung nachweisbar.

Der pathologische Befund der Ammonshornsclerose endlich ist so vieldeutig, daß er eine Korelation mit klinischen Befunden zu verbieten scheint. Nicht nur schwanken Angaben über die Häufigkeit dieses Befundes in extremen Maße (3% bei Snell, 50% bei BRATZ etc.), er läßt sich auch nicht auf eine nosologische Einheit beziehen, kommt bei symptomatischen und genuinen Epilepsien ebenso vor wie bei der progressiven Paralyse und cerebralen Arteriosclerose (SPIELMEYER, SPATZ, HUSLER, NEUBUERGER, SCHOLZ, JAHNEL).

Auf die in den letzten Jahren immer stärker in den Mittelpunkt der Betrachtung gerückte Bedeutung der Hippocampusformation bei der Genese der Epilepsie (PENFIELD, JASPER, NIEDERMEYER, HILL, LECHNER, WILLIAMS, LIBERSON & ATKINS) kann hier nicht eingegangen werden. Daß zwischen den auraeähnlichen "Temporallappen-Halluzinationen" und den Wahrnehmungstäuschungen der Schizophrenen möglicherweise prinzipielle Unterschiede bestehen, wurde bereits erwähnt. Ebenfalls sind Untersuchungen über die Bedeutung der Hippocampusformation und ihrer anatomischen Verbindung für das Gedächtnis (SPERLING, CREUZFELD, GRUENTHAL, GAMPER, SCOVILLE & MILLER, TERZIAN & DELLE ORE, PETIT-DUTAILLIES, MILNER & PENFIELD, LECHNER, HULLAY, POETZL, GLESS & GRIFFITH etc.) nur indirekt von Bedeutung. Die Intaktheit dieser Funktion bei der Schizophrenie spricht bei Berücksichtigung dieser Untersuchungen gegen, nicht für eine hippocampale Genese der Psychosen.

f. Elektroencephalographische Befunde bei Schizophrenen.

Da den pathologischen EEG-Befunden bei Schizophrenen Patienten von der TULANE-Gruppe entscheidene Bedeutung beigemessen wird, sei es gestattet, die wesentlichsten Befunde noch einmal kurz zusammenzufassen. HEATH führt aus, daß sich im Tiefen-EEG Schizophrener konsistent " Spike and slow Wave-"Potentiale im Gebiet des Septum und rostralen Hippocampus fanden. Diese abnormen Befunde standen in unmittelbarem Zusammenhang mit dem psychotischen Verhalten des Patienten und konnten auch durch psy-

chotomimetische Drogen hervorgerufen werden. Während der Remission verschwanden diese Anomalien. Es wurde geschlossen, daß diese EEG-Befunde Ausdruck einer Insuffizienz des von HEATH im limbischen System vermuteten "neuronal facilitatory mechanism" wären.

Seit der ursprünglichen Publikation sind eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden, die die HEATH'schen Befunde zu bestätigen scheinen. Hatten schon vor der TULANE-Gruppe SPIEGEL und WYCIS und WILLIAMS und PARSON eine spike-and-wave-Aktivität im subcorticalen EEG Schizophrener beobachtet, so bemühte sich in jüngerer Zeit vor allem die MAYO-Gruppe (BICKFORD, SCHWARTZ, SEM-JACOBSEN) um die Abklärung subcorticaler Befunde. Auch sie fanden in über 50% der von ihnen untersuchten Schizophrenen hochvoltige paroxymale Entladungen in subcorticalen Strukturen - enthielten sich aber, im Gegensatz zur TULANE-Gruppe, jeder Interpretation. Der Rahmen der Untersuchung darf aber mit Recht noch weiter gefasst werden, lassen sich doch zahlreiche der bei Psychosen beschriebenen Anomalien des Skalp-EEG möglicherweise auf subcorticale Einflüsse zurückführen. So etwa sollen die von HILL, GIBBS und LENNOX, DAVIS und DAVIS etc. besonders bei jugendlichen Katatonikern beschriebenen paroxysmalen ~~bilateral~~ synchronen Spikes and Waves sich durch Einwirkung der intralaminären Strukturen des medialen Thalamus erklären lassen (HUNTER und JASPERS, JASPER und FORTUYN). Da diese wiederum vom Mittelhirn aus beeinflusst, resp. unterdrückt werden können (MORUZZI und MAGOUN, PENFIELD), darf man die paroxysmalen Aktivitäten im Skalp-EEG Schizophrener direkt und indirekt zu der Funktion der Gesamtheit subcorticaler Strukturen, insbesondere des "Midbrain Arousal System", resp. des "Centrencephalic Integrating System", (PENFIELD) in Beziehung setzen. Darüber hinaus zeigte HILL, daß Stimulation des subcorticalen "Alerting System" sowohl zu dem Phänomen des insbesondere von DAVIS beim Schizophrenen beschriebenen "choppy" alpha-Rhythmus als auch paradoxerweise zu langsamen, synchronisierten Spike-and-Wave-Entladungen führen kann. Die Gesamtheit dieser Befunde hat etwa KENNARD und LEVY dazu bewogen, die somatische Natur der Schizo-

phrenie für wahrscheinlich zu halten - eine Auffassung, die zwar bedeutend zurückhaltender formuliert worden ist, als die der TULANE-Gruppe, mit dieser aber über weite Strecken hin zur Deckung gebracht werden kann.

Nun ist allerdings die Interpretation elektro-encephalographischer Befunde schwierig und wird umso schwieriger, je weiter sich der Untersucher in die Grenzgebiete des eben noch Pathologischen vorwagt. Es sei daran erinnert, daß mit konventionellen Untersuchungsmethoden bis in die 40er Jahre hinein keine Anomalien im EEG Schizophrener festgestellt werden konnten (TRAVIS und MALAMUD, LEMERE, BERGER) und daß bis zum heutigen Tag statistische Angaben über die Häufigkeit der geschilderten Phänomene von Autor zu Autor ausserordentlich schwanken (30% bei ELLINGSON, 5% bei COLONY und WILLIS, 3% bei HOCH und KUBIS, 54,3% bei HURST, 60% bei KENNARD und LEVY, 16% bei JASPER, FITZPATRIK und SOLOMON etc.) Jedoch vorausgesetzt, daß Abartigkeiten im EEG sicher gestellt werden können, ist es keineswegs beweisbar, daß solche Phänomene pathologisch, geschweige denn schizophrenieeigentlich sind. Grosse Vergleichsstatistiken sind bis zum heutigen Tage leider nicht verfügbar. Sicherlich kann eine ähnliche Häufung pathologischer Grenzbefunde bei psychisch gesunden Bevölkerungsgruppen gefunden werden: Durch psychologische Einflüsse bedingt (KENNARD und SCHWARTZMANN, COHN), von Alterseinflüssen abhängig (GREENBLATT) bei veränderten Blutzuckerwerten (GREENBLATT, HILL). Abnorme EEG finden sich gehäuft auch in der Verwandtschaft Schizophrener (CHAMBERLAIN und RUSSEL) ohne daß diese Personen selbst manifeste Psychosen zeigen, bei Kriminellen (SILVERMAN, HILL - hier besonders die typischen "Maturation Defects") und Psychopathen (HILL, SIMONS und DIETHELM, LEMERE). Daß organische Erkrankungen das EEG wesentlich verändern können, sollte nur insofern erwähnt werden, als ASHBY die Spezifität des alpha-Rhythmus mit dem Vorkommen der Carboanhydrase im ZNS korreliert und man folgern könne, daß die häufig abartige Verteilungen dieses Fermentes im Grosshirn Schizophrener möglicherweise mit dem "choppy" alpha-Rhythmus in Zusammenhang stehe. Solche Fermentsstö-

rungen sind aber beim chronischen Alkoholismus, der Uraemie, juvenilen Paralyse, chronischen epidemischen Encephalitis und cerebralen Arteriosclerose häufiger als bei der Schizophrenie. Endlich ist noch zu bedenken, daß mancher pathologische EEG-Befund sich als ein Artefakt erwies - diese Möglichkeit erwägt HILL in Bezug auf die Beobachtungen DAVIS über den alpha-Rhythmus und KENNARD und LEVYS über die Zunahme von EEG-Störungen mit Dauer und Krankheitsgrad der Psychose.

Ist es schon schwierig, pathologische EEG-Befunde überhaupt sicherzustellen, so ist eine eindeutige Interpretation fast nicht möglich. Das vorkommen paroxysmaler Spike-and-Wave-Entladungen in den subcorticalen Strukturen Schizophrener wirft die alte Frage nach dem Zusammenhang zwischen Schizophrenie und Epilepsie erneut auf, ohne daß hier im Einzelnen auf diese Problematik eingegangen werden soll. Daß ein bestimmter Typ Schizophrener, vor allem katatoner Kranker, tatsächlich epilepsieähnliche hirnphysiologische Veränderungen zeigt, beweist die Senkung des Photometrazolschwellenwertes bei diesen Kranken (HILL, GASTAUT, CORRIOL und BERT, CHAMBERLAIN und RUSSEL). Diese Phaenomen - Zeichen einer "abnormen Permeabilität der thalamischen Synapsen" (GASTAUT und HUNTER) - ist wohl ein Teilaspekt der epileptischen Diathese, ohne aber für diese charakteristisch zu sein (BICKFORD). Starke Senkung des Photometrazolschwellenwertes bei Katatonien soll mit der Tendenz, unter Insulintherapie epileptiforme Manifestation zu zeitigen und der Häufigkeit spontaner Spike-and-Wave-Aktivitäten im EEG parallel laufen (HILL). Jedoch konnte nachgewiesen werden, daß diese Epilepsiepotentiale Schizophrener, insbesondere die Senkung des Metrazolwertes, vor und nach dem katatonen Stupor, resp. in der Rekonvaleszenz am stärksten ausgeprägt sind (ROWNTREE und KAY, HILL, LEIBERMAN und HOENIG - diese Befunde stehen allerdings im Widerspruch zu denen von CORRIOL und BERT) und daß Patienten, die besonders häufig epilepsieartige Anomalien zeigen, bei weitem die beste Prognose haben (HOENIG und LEIBERMAN) so daß HILL eine Arbeitshypothese entwickelte, derzufolge Spike-and-Wave-Entladungen beim Schizophrenen nicht Zeichen eines krank-

haften Vorganges, sondern eines zentrencephalen, die nervale Homöostase aufrecht erhaltenden Regulationsmechanismus darstellen und daß das Fehlen subcorticaler Krampfpotentiale beim Schizophrenen mit der gleichen Berechtigung als pathologisch gewertet werden könne wie ihr Vorkommen.

Auch die direkten subcorticalen Tiefenelektrodenmessungen von SEM-JACOBSEN et al, können nicht nur als Bestätigung, sondern auch als Widerlegung der HEATHschen Befunde interpretiert werden. Erstens zeigen diese Messungen, daß die Spike-and-Wave-Aktivität in den subcorticalen Strukturen Schizophrener in engem Zusammenhang mit deren momentanen Verhalten (Halluzinieren!) stehen und zweitens fanden sie sich keineswegs nur in den von HEATH als schizophrenogen angesehenen septalen Strukturen, sondern ebenso in den ventromedialen Anteilen des Stirnhirns, im Temporal- und im Scheitellappen. Die Möglichkeit, daß es sich hierbei lediglich um Folgeerscheinungen der Psychose, resp. ihrer psychopathologischen Manifestationen handelt, kann nicht von der Hand gewiesen werden und ergibt sich ja auch indirekt aus HEATHs eigenen Beobachtungen, der kurioserweise das Auftreten der gleichen Entladungen während psychotischen Episoden der Temporallappenepilepsie als Stütze seiner These heranzieht. Damit wird der wiederholten Behauptung der TULANE-Gruppe, die Spike-and-Wave-Aktivitäten seien "the result of metabolic aberration in Schizophrenia", der Boden entzogen. Andere Fehlerquellen bei den HEATHschen Experimenten sind bereits von anderer Seite erwähnt worden (insbesondere HILL weist auf 3 Punkte hin: Die HEATHschen Elektroden seien viel zu groß, um exakte Messungen zu gestatten, und schon ihre Einführung mußte zweifellos zu mechanischen Schädigungen der zentralnervösen Substanz führen, deren Einfluss auf das EEG unbeachtet blieb; die Elektroden seien trotz der verwendeten stereotaktischen Methode der Implantation nur höchst ungenau lokalisiert gewesen und endlich sei nicht berücksichtigt worden, daß man durch die gleichen Elektroden gereizt und abgeleitet habe, was die Erhebung eines eindeutigen Befundes ganz unmöglich mache.) Auch die völlige Unmöglichkeit, die erhobenen Befunde mit normalen Kontrollen zu

vergleichen, wurde bereits kommentiert. Schwerlich können die 9 von HEATH als Kontrollen verwendeten Moribunden als "normale" Vergleiche dienen - gibt HEATH doch selber zu, daß die meisten von ihnen deutliche Zeichen organischer Hirnschädigung (in 2 Fällen sogar infolge diencephaler Carcinommetastasen) aufwiesen.

g. Zusammenfassung, Diskussion

2 Hypothesen, die funktionelle, resp. anatomisch-pathologische Störungen einzelner rhinencephaler Substrate als Ursache der Schizophrenie ansehen, wurden diskutiert. Es wurde in Erwägung gezogen, ob das limbische System durch die Beeinflussung der Emotionalität und der Primitivverhaltensweisen zum Ausgangspunkt des schizophrenen Geschehen werden könnte. Die phylogenetische und ontogenetische Sonderstellung dieses Systems ließe die Annahme zu, daß es in besonders enger Beziehung zu den Primitivreaktionen stünde. Tierversuche ließen darauf schließen, daß Laesionen rhinencephaler Strukturen möglicherweise zu tiefgreifenden Veränderungen des Affektes, der Emotionalität, Sexualität, Angriffs- und Verteidigungshaltung und Fressgewohnheiten führen. Ähnliche, wenn auch weniger scharf definierbare Veränderungen der Emotionalität und Umweltsauseinandersetzung soll sich beim Geisteskranken nach Cingulectomie, Temporallappenresektion oder septaler Elektrostimulation beobachten lassen. Elektroencephalographische Ableitungen und auch Reizversuche zeigten, daß sich manche Halluzinationen unter bestimmten Umständen im Hippocampusgebiet lokalisieren lassen können. Die besondere Wirkungsweise der Topectomie veranlasste eine Reihe von Untersuchern, eine funktionelle Konnektion zwischen rostralem Riechhirn und präfrontalem Cortex zu postulieren, deren Beeinträchtigung zu einer Schädigung eines die zentralnervöse Tätigkeit allgemein aktivierenden Mechanismus und dadurch zur Unfähigkeit der Lustempfindung und der Stressbewältigung und sekundär zur Schizophrenie führt.

Soweit diese Hypothesen auf direkten anatomischen, embryologischen und physiologischen Untersuchungen basierte, wurden sie mit den bekannten Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte und Struktur des Rhinencephalon verglichen. Es mußte geltend gemacht werden, daß weder das Rhinencephalon noch das limbische System mit Sicherheit als ontogenetisch, phylogenetisch oder anatomisch einheitliches Gebiet bezeichnet werden darf, daß vielmehr cytoarchitektonische Aufgliederungen den innigen Zusammenhang der einzelnen Strukturen untereinander stark in Frage stellten. Zwar ließe sich nicht von der Hand weisen, daß die diskutierten Hirngebiete durch Nervenbahnen besonders ausgiebig untereinander verbunden waren, doch zeigten physiologische Untersuchungen, daß sich eine funktionelle Beziehung aus der anatomischen nicht ohne weiteres ableiten ließ. Insbesondere wurde der Zusammenhang der Hippocampusformation mit der Riechfunktion überhaupt und somit auch mit bestimmten, dem Riechsupremat untergeordneten Primitivverhaltensweisen in Frage gestellt.

In Bezug auf die Tierversuche wurde diskutiert, ob Beobachtungen über tierische Verhaltensweisen und Verhaltensstörungen sich ohne weiteres auf die menschliche Pathologie übertragen liessen. Es soll besonders auf die Feststellung von FRAUCHIGER & FRANK-HAUSER verwiesen werden, daß in der Tierpathologie eine Hirnlokalisation nach den aus der Humanmedizin bekannten Syndromen überhaupt nicht möglich ist.

Es wurde versucht, die Frage nach dem Zusammenhang rhinencephaler Funktionsstörung und schizophrenem Geschehen von verschiedenen Standpunkten aus zu diskutieren. Histopathologische Befunde am Gehirn Schizophrener wurden aufgezählt - doch zeigte es sich, daß fast alle Untersucher das Rhinencephalon relativ frei von Veränderungen gefunden hatten. Krankheiten, die das Rhinencephalon direkt schädigten, wurden daraufhin untersucht, ob sie eine besondere Affinität zu schizophrenieähnlichen Verläufen aufwiesen. Lediglich beim Tumor der Corpus callosum schien dies der Fall zu sein, jedoch mußte die Bedeutung dieses

Phänomens anhand der Symptomatologie der Septum pellucidum-Erkrankungen, der Arhinencephalie und anderer das Riechhirn in Mitleidenschaft ziehenden Prozesse in Frage gestellt werden. Die besondere Strukturierung des "Balkensyndrom" ließ sich durch Hinweis auf rhinencephale Funktionsstörungen nicht erklären. Auch operative Eingriffe beim geisteskranken Menschen zeitigten keine eindeutigen Resultate. Es mußte festgestellt werden, daß sich die psychopathologischen Folgen der Temporal-lappenresektion oder der Gyrectomie prinzipiell nicht von denen der präfrontalen Leukotomie unterschieden und das die beschriebenen Sequelae letzten Endes vollkommen in der Definition des hirnlokalen Psychosyndrom nach BLEULER aufgingen, resp. daß die Beschreibungen der lokalisatorischen Eigentümlichkeiten solcher Eingriffe höchst widerspruchsvoll und gegensätzlich waren. Auch radikale Eingriffe wie direkter subcorticaler Septumstimulation ließen - soweit ihr therapeutischer Effekt auf Grund der Beschreibungen durch die TULANE-Gruppe beurteilt werden konnten - eine spezifische Wirkung vermissen.

Der entgegengesetzte Weg wurde beschritten und die Literatur nach Beschreibungen histopathologischer Laesionen durch solche Krankheiten untersucht, die bekanntermaßen dazu neigen, schizophrenieähnliche Symptome hervorzurufen. Weder die Progressive Paralyse, noch die epidemische Encephalitis, die tuberkulöse Meningitis, die chronische Alkoholhalluzinose oder die Chorea Huntington wiesen eine besondere Affinität zum Rhinencephalon auf. Lediglich beim Marchiafava-Syndrom fanden sich mit Regelmäßigkeiten Balkenschädigungen neben anderen zentralnervösen Laesionen, doch zeichnet sich gerade dies Krankheitsbild nicht durch ein besonders schizophrenieähnliches Gepräge aus.

Endlich wurden die beim Schizophrenem beobachteten EEG-Anomalien zur Diskussion gestellt. Es zeigte sich, daß die Befunde als solche fraglich und ihre Bedeutung zweifelhaft waren. Teils war die verwendete Technik unzureichend gewesen, teils waren gleiche oder ähnliche Befunde bei Gesunden oder nicht-

schizophrenen Erkrankten zur Beobachtung gekommen, teils ließen sie sich nicht auf das schizophrene Krankheitsgeschehen an sich beziehen. Neben den im rostralen Rhinencephalon beobachteten spike-and-wave-Entladungen wurden andere bei der Schizophrenie beobachtete EEG-Anomalien wie der des "choppy-alpha-rhythm", der Senkung des Photometrazolschwellenwertes, der "maturation-defects" etc. diskutiert. Es wurde darauf hingewiesen, daß die meisten Beobachtungen entweder inkonstant oder insignifikant zu sein schienen.

Anhand der diskutierten, lediglich der psychiatrischen Literatur entnommenen Materials zwang sich der Schluß auf, daß ein sicherer Zusammenhang zwischen Schizophrenie und rhinencephaler Funktionsstörung nicht nur nicht beweisbar, sondern auch wenig wahrscheinlich zu sein scheint und daß auch Untersuchungen über den Einfluss des limbischen Systems auf emotionelle Vorgänge bisher nicht über das Stadium der Hypothese hinaus gelangt sind.

II.

Hypothesen über das Vorkommen biogener Toxine als Ursache des schizophrenen Geschehen (Ceruloplasmin, Taraxein, Histamin, Adrenochrom, Adrenolutin, Neuraminsäure).

a. Einleitung

Die Hypothesen der TULANE-Gruppe bilden ein natürliches Bindeglied zwischen neurophysiologischen und biochemischen Hypothesen über die Natur der Schizophrenie. In den neuesten Publikationen dieser Gruppe wird die Vermutung geäußert, ein für den Schizophrenen spezifisches Stoffwechselprodukt, das "Taraxein", werde infolge einer genetischen Aberration des Stoffwechsels gebildet und wirke auf die rostralen rhinencephalen Zentren ein. Spekulativ wird in Erwägung gezogen, Taraxein wirke im Zentralnervensystem ähnlich einem Aminoxydaseinhibitor, möglicherweise wie ein Histaminasehemmer. Unter Hinweis auf die Befunde von HARRIS, JACOBSON und KAHLSON über die elektive Anreicherung von Histamin in den vaskulär oder anatomisch mit der Hypophyse eng verbundenen Hirnabschnitten wird versucht, eine Brücke von Taraxeinwirkung über Septumdysfunktion zu Stressadaptation zu schlagen.

Andererseits erlauben die Taraxeinuntersuchungen spekulative Überlegungen über die Natur dieser Stoffwechselanomalie, umsomehr, als die chemische Struktur des "Taraxein" noch durchaus unbekannt ist und daher eine chemische oder funktionelle Verwandtschaft mit einer Reihe bekannter Substanzen in Erwägung gezogen werden darf. So wurde das Taraxein mit dem Ceruloplasmin in Beziehung gesetzt. Da dieses catecholamin-oxydierende Eigenschaften aufweist, ließ sich auch eine Beeinflussung des Adrenalinstoffwechsels im Sinne vermehrter Adrenochrombildung hypothetisieren. Die Frage nach der Histaminwirkung sowohl des Taraxein als auch des Ceruloplasmin ließ es wünschenswert erscheinen, dem Problem der veränderten Histaminreaktion des Schizophrenen größere Aufmerksamkeit zu schenken. Endlich wurde festgestellt, daß Taraxein möglicherweise einen elektiven Einfluß auf die Funktion der Blut-Liquorschranke auszuüben in der Lage sein soll. Über diese wurde in den letzten Jahren von einer ganz anderen Seite aus ebenfalls Beobachtungen veröffentlicht, die sich von den Messungen der Neuraminsäurespiegel im Liquor Cerebrospinalis ableiteten.

Mehrere therapeutische Methoden wurden im Zusammenhang mit den erwähnten biochemischen Hypothesen entwickelt - u.a. die der Ceruloplasmininfusion, der Glutathionbehandlung und der Vitamineinwirkung. Einen wesentlichen Prüfstein für die Berechtigung der Ceruloplasmin- Taraxein- und Adrenochromthese bildet endlich logischerweise der Erfolg der Bluttransfusion beim Geisteskranken, so daß dieser ältesten unter den heute noch ausgeübten therapeutischen Methoden in der Psychiatrie in diesem Zusammenhang wesentliche Bedeutung zukommt.

b. Ceruloplasmin (Cp)

Mit der Isolierung eines kupferhaltigen alpha-2 Globulins durch HOLMBERG & LAURELL begann die Frage nach der Funktion dieses Elementes zunehmend in den Mittelpunkt psychiatrischer Forschung zu rücken. 1955 hatten DOGAN und Mitarbeiter bereits die Frage nach dem Kupferstoffwechsel bei Psychosen eingehend diskutiert und sich insbesondere mit den älteren Befunden von HEYLMAYER, BRENNER & BREYER, BISCHOF auseinandergesetzt, welche die Kupferblutspiegel bei Schizophrenen verändert gefunden hatten. DOGAN wies auf die Unspezifität dieser Beobachtung hin. Jedoch wurde durch AKERFELDS Weiterentwicklung der bereits früher gemachten Beobachtung, daß Ceruloplasmin Katecholamine oxydierte, eine Methode entwickelt, die es erlaubte, anhand der NN-Dimethylparaphenylendiamin (DPP) Oxydation die Ceruloplasminfunktion auf breitester Basis zu untersuchen. Besonderes Interesse gewann die Methode auch, nachdem sich ein Antagonismus zwischen Ceruloplasmin und reduziertem Glutathion feststellen ließ (MARTENS, LEACH, HEATH, COHEN, ANGEL). Anomalien des reduzierten Blutglutathion waren bereits früher festgestellt (ALTSCHULE, LJUNGBERG) und, da eine umgekehrte Proportionalität zu den Milchsäurespiegeln im Blut zu bestehen schien, mit Abweichungen des Kohlehydratstoffwechsels in Verbindung gebracht worden (HOSKIN, ALTSCHULE, LOONEY & CHILD). Ebenfalls schien die catecholaminoxydierende Eigenschaft des Ceruloplasmin einen Weg zur Erklärung eines hypothetisch for-

mulierten Adrenalinabbaustörung bei der Schizophrenie zu öffnen (HOFFER, OSMOND, SMYTHIES).

Eine Verstärkung der an der AKERFELD-Methode gemessenen Oxydationskraft im Serum Schizophrener wurde beschrieben von LEACH & HEATH, AKERFELD, ANGEL, ABOOD, GIBBS, MARKOWITZ, MICHELETTI, OSTFELD etc.

Direkte Erhöhung der Kupferspiegel wurden beobachtet von KIKUCHI & OSANAI und BOVI & MASCELLANI.

Sämtliche Befunde wurden bestritten. Blut-Glutathion wurde normal gefunden von McDONALD, BARAK und Mitarbeitern etc. Kupfer im Bereich der Norm fanden HORWITT, MUNCH-PETERSEN, EDELSTEIN, SCHEINBERG und Mitarbeiter, DOGAN, KELLER & PERSIC. Ebenso beschrieben APRISON & GROSZ, FROHMAN, HORWITT, SCHEINBERG, SAUNDERS, AIVAZIAN & GRIFFITH und andere die Ceruloplasminwerte bei Schizophrenen als normal. EASTERDAY hatte schon früher gezeigt, daß die reduzierten Glutathionswerte in keinem Zusammenhang mit den Milchsäurespiegeln standen und ALT-SCHULE konnte zeigen, daß Glutathioninfusionen zwar die objektiven Zeichen abnormen Kohlehydratstoffwechsels beim Schizophrenen verminderte, auf den klinischen Zustand der Krankheit aber keinen Einfluß ausübte.

Der wesentlichste Grund für die Uneinheitlichkeit der Befunde dürfte auf den heute noch mangelhaften Kenntnissen über das Kupfer beim Gesunden zurückgeführt werden. So divergieren die von den verschiedenen Forschern für den Gesunden angegebenen Mittelwerte für den Kupferspiegel in phantastischem Maße (in Mikrogramm per 100 ml: 185-229 bei TOMPSETT, 90-140 bei AXTRUP, 95-140 bei RAVESTEYN, 68-143 bei LAHEY et al., 108+/-9 bei MARKOWITZ, 100-225 bei MANDELBRÖTE, 110 bei VALLEE, 174-424 bei OKINAKA und 96-190 bei MATEOS). Daß die Kupferspiegel sich bei akuten und chronischen Infektionen, Carcinomcachexien, Kollagenkrankheiten und in der Schwangerschaft erhöhten, war bereits vor HOLMBERG & LAURELL bekannt (CARTWRIGHT, LAHEY etc.) und wurde von diesen auch für das Ceruloplasmin bestätigt. Weiterhin zeigte sich, daß keine Klarheit herrschte, an welche

Globulin-Fraktion das die Katecholamine reduzierende Cp. überhaupt gebunden sei, : HOLMBERG & LAURELL vermuteten, es handle sich um eine alpha-2-Fraktion, THOMPSON & WATSON jedoch beschrieben den größeren Teil des Kupfers an eine beta-Globulin-Fraktion gebunden und CUMINGS zeigte, daß nur eine Corelation zwischen der Oxydationskraft des Serums und der beta-Kupfer-Globulin-Komponente, nicht aber den an alpha-2 und gamma-Globulinen gebundenen Kupferfraktionen herrschte, während MARTENS und Mitarbeiter die alpha-2-Fraktionen bei ihren Untersuchungen verwendeten. Es fragt sich, ob Ceruloplasmin eine definierbare chemische Verbindung ist oder ob es sich um die Summe der vom Albumin über die verschiedenen Globuline zu definitiv gebundenen Kupferproteinen . überwechselnden, atomar unbeständigen Durchgangsprodukte des Kupfers handelt (s.a. CUMINGS, MORELL & SCHEINBERG, NAKAJIMA, BROMAN).

Objektive Untersuchungen werden noch durch den Umstand erschwert, daß die DPP-Oxydation schlechthin kein Maß für die Funktion des Cp. ist, da sie in erheblichem Maße von Ascorbinsäure, also von alimentären Faktoren abhängig ist (HORWITT, ANGEL und Mitarbeiter, APRISON & GROSZ, FROHMAN, KEUP, McDONALD, OSTFELD, SCHEINBERG).

Dennoch entstanden eine Reihe von Hypothesen, die das Schizophrenie-Geschehen nicht nur mit quantitativen, sondern auch qualitativen Cp-Aberationen in Verbindung zu bringen suchten. So vermuteten etwa HOFFER, OSMOND & SMYTHIES, ein qualitativ abartiges Cp oxydiere Adrenalin nicht wie beim geistig Gesunden, sondern in verstärkter oder abartiger Weise zu Adrenochrom, resp. Adrenolutin. Nun ist Cp. zwar in vitro ein Katecholaminoxydator, jedoch besteht wenig Grund, zu vermuten, daß die (schwache) Oxydationskraft eines so universellen Oxydators wie des Cp. in vivo gerade auf den Adrenalinabbau einen elektiven Einfluß ausübe. Tatsächlich bildet sich unter dem Einfluß von Cp. nachweislich auch kein Adrenalinmetabolit, der halluzinogene Eigenschaften hätte oder der sich in spezifi-

scher Weise nur aus dem Cp. Schizophrener isolieren ließe (HEATH, COHEN). Über die Adrenalinabbauprodukte, die während der Cp-Oxydation entstehen, ist nichts Sicheres bekannt. Fest steht nur, daß weder Adrenochrom noch Adrenolutin entsteht (MARTENS et al). Allerdings sind die für die Adrenochrom- resp. Adrenoxingenese notwendigen Fermente Phenoloxydase und Thyrosinase (HAUSCHILD) kupferhaltig (EDELBACHER), doch spielt das Kupfer im Intermediaerstoffwechsel eine so universelle Rolle, daß aus dieser Tatsache wohl nicht geschlossen werden darf, Ceruloplasmin übe einen elektiven Einfluß auf den Adrenalinhaushalt aus.

Eine andere Hypothese mutmaßt, daß ein qualitativ abartiges Cp. die Blutliquorschränkenpermeabilität derartig verändere, daß das Zentralnervensystem Schizophrener toxischen Stoffwechselprodukten ausgesetzt wird, die beim Gesunden die Liquorschranke nicht zu penetrieren vermögen. Auf diese Hypothese soll später noch eingegangen werden.

Endlich ist von der A/B-KABI-Gruppe angenommen worden, das Cp. wirke als Schutzfaktor, der die unter Stress-Einwirkung gebildeten Kataboliten detoxifiziere. Beim Schizophrenen sei das Cp. funktionsunfähig und die Entgiftung daher ungenügend. So konnte MARTENS und Mitarbeiter zeigen, daß Cp. in vitro Histamin in eine nicht dialysierbare Form überführt und in vivo die Reaktion von Versuchstieren auf psychotomimetische Drogen veränderte. Eine logische Folge dieser Überlegung war, das Cp., parenteral zugeführt, die Schizophrenie heilen oder doch zumindest bessern sollte. In der Tat berichtet die KABI-Gruppe von überraschenden Erfolgen der Cp-Behandlung. Und zwar war der Effekt:

		vollremittiert: gebessert: ungebessert:			
bei 10 akuten	Fällen :	8	1	1	
" " subakuten	" :	5	4	1	
" " chronischen	" :	0	8	2	

Analysiert man diese Resultate und bedenkt einen verhältnismäßig hohen Prozentsatz rückfällig gewordenen Patienten, die

in der Folge nicht mehr auf Cp. ansprachen, so wird man nicht umhin können, den Behandlungserfolgen einstweilen noch keinen absoluten Beweiswert für die Hypothese der KABI-Gruppe zuge- stehen können. Da Cp. bei einer großen Reihe organischer Er- krankungen erhöht ist, liegt es auf der Hand, künstliche Cp.- Zuführung mit solchen Behandlungsmethoden zu vergleichen, die durch die Setzung einer unspezifischen Noxe, etwa von Fieber, einen ähnlichen Effekt zu zeitigen vermochten. Die Resultate solcher unspezifischen Reizkörpertherapien sind aber - zumin- desten auf den ersten Blick - nicht ungünstiger als die der KABI-Gruppe. So berichteten:

LERCHENTHAL (Fiebertherapie mit Typhusvaccine)

in 20 Fällen 9 Remissionen, 2 Besserungen, 9 unbeeinflusst.

LANGELUEDDEKE (Fiebertherapie mit Sulfosin)

Akute Fälle: 8, davon 5 geheilt, 3 ungebessert

Subakute Fälle: 11, davon 6 geheilt, 1 gebessert, 4 unbeeinflusst

Chronische Fälle: 16, davon 7 " , 2 " , 7 "

GALANT (Reizkörpertherapie mit Placentarblut)

Akute Fälle: 25, davon 32 % geheilt, 50 % gebessert, 16% unbeein-

Chronische: 12, davon 8 % geheilt, 60 % gebessert, 32% flußt

Es sei daran erinnert, daß sich der Optimismus, der sich an diese Zahlen knüpfte, als nicht berechtigt erwies: Die Rück- fallsziffern nach Fieberbehandlung waren so hoch, daß die Be- handlungsmethode aufgegeben wurde.

Jedoch zeigen diese Statistiken, von den praktischen Gesichts- punkten abgesehen, daß auch die theoretischen Schlußfolgerun- gen über die Effekte der Ceruloplasminbehandlung sich nicht auf eine spezifisch-antischizophrene sondern auf eine ganz all- gemeine Reizkörperwirkung beziehen lassen.

Experimentelle Untersuchungen haben die Annahme bestätigt, daß es sich bei den Veränderungen der Cp.-Spiegel bei Schizophrenen um ein unspezifisches Phänomen handelt. So konnte OSTFELD und Mitarbeiter zeigen, daß sich die Cp.-Spiegel auch beim Normalen erhöhen, wenn unter psychotomimetischen Drogen Halluzinosen

auftraten und daß dieser Anstieg nach Beginn der psychotischen Erscheinungen erfolgte. Ebenso ließ sich nachweisen, daß bei erregten Neurosen das Cp. erhöht war und in ruhigeren Phasen wieder zur Norm zurückkehrte (OSTFELD). Gleiche Beobachtungen wurden gemacht bei Stresseinwirkung (OSTFELD) Manisch-Depressiven Psychosen (AKERFELD) und Seniler Demenz (AKERFELD).

Endlich wird die These von der Ceruloplasmin-Insuffizienz Schizophrenen noch anhand von Untersuchungen bei der Westphal-Wilsonschen Pseudosclerose in Frage gestellt. Bei dieser Erkrankung ist das Cp. nachweislich erniedrigt (SCHEINBERG & GITLIN). Es sind zwar schizophrenieähnliche Verläufe des Morbus Wilson beschrieben worden (COOPER, FRANKLIN & BAUMANN, GYSIN & COOKE, HERZ & DREW, KLEINE, LANGE, SCHWYN, ARESIN) ebenso wie Kombinationen mit halluzinoseartigen Bildern (ABELY, BEAU-PRUSSAK, CORDS, LINGJAERDE, OLTMAN, SCHMINKE, SILBERMAN, WIMMER, WOHLFAHRT). Doch sind diese Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der beschriebenen Wilsonschen Krankheiten relativ selten (rund 1 % schizophreniforme Verläufe) so daß man unter Berechnung der Schizophreniemorbidität mit wenigstens 0,8 % innerhalb der Gesamtbevölkerung mit einer zufälligen Koinzidenz bei der Krankheiten rechnen muß. Daß die psychopathologischen Phänomene beim Morbus Wilson, daß psychotische Manifestationen überhaupt nicht ohne weiteres auf eine Ceruloplasmininsuffizienz bezogen werden dürfen, zeigen Untersuchungen an den gesunden Verwandten der an Pseudosclerose Erkrankten. Unter diesen fand sich in einer verhältnismäßig großen Anzahl ebenfalls eine ständige Erniedrigung der Ceruloplasminspiegel, ohne daß sie pathologische Symptome irgendwelcher Art aufwiesen (HEUYER, CUMMINGS, BLAHA, HOOD, NEALE, FISCHER-WILLIAMS). Ähnliche Verhältnisse gelten für die TAY-SACH'sche Erkrankung. Auch hier finden sich im Verwandtenkreis völlig gesunde Personen mit abnormen Ceruloplasminblutwerten. (DOWBEN)

Taraxein

1. Taraxein

Die TULANE-Gruppe isolierte bei ihrer Suche nach einem für die Schizophrenie spezifischen, dem Ceruloplasmin parallel gebauten oxydierendem Faktor im Serum Schizophrener eine Substanz, die sich durch ungewöhnliche Eigenschaften auszeichnete und den Namen Taraxein erhielt. Über die chemische Konstitution des Taraxeins scheint noch wenig Definitives bekannt zu sein. HEATH hält es für ein Protein, da es hitzelabil, durch Ammoniumsulfat fällbar und undialysierbar ist. Ob es - entsprechend dem Ceruloplasmin - Kupfer enthält, scheint nicht festzustehen. Die Methode der Isolierung und Darstellung soll so kompliziert sein, daß es selbst den geübtesten Chemikern bestenfalls möglich ist, aktives Taraxein aus 3 von 10 Serumproben zu gewinnen. (HEATH)

Die Wirkung des Taraxein im Tierversuch beruht auf der Produktion von katatonieähnlichen Symptomen und von EEG-Veränderungen, wie sie von der TULANE-Gruppe als typisch für den Schizophrenen beobachtet wurden. Beim gesunden Menschen soll Taraxein alle Merkmale der Schizophrenie produzieren können, insbesondere (1) formale Denkstörungen im Sinn von Fragmentation und Dissoziation (2) Affektstörungen und Affektverflachungen (3) Autismus (4) Körperhalluzinationen (LIEF, HEATH). Jedoch sollen auch dramatischere Symptome wie katatone Verhaltensstörungen, akustische Halluzinationen und Wahnbildung beobachtet worden sein.

2. Paralleluntersuchungen

Mit der Isolierung einer schizophrenogenen Substanz im Serum geistig Erkrankter schließen sich die HEATH'schen Untersuchungen an eine lange Reihe von Experimenten an, die sich bis auf BOUCHARD (1887) zurückverfolgen lassen und die sich darum bemühten, in einer der Körperflüssigkeiten den pathogenen "Schizophreniefaktor" zu isolieren. Die Untersuchungen der TULANE-Gruppe unterscheiden sich von früheren Experimenten wesentlich nur an einem Punkt: Daß nämlich die Wirkung des fraglichen

Toxins am menschlichen Volontär studiert wurde. Punkte Isolierung und Darstellung der fraglichen Substanz sind jedoch die Methoden der TULANE-Gruppe denen der Voruntersucher so ähnlich, daß man annehmen darf, dieselben Substanzen seien isoliert worden und der bereits an Tieren, Pflanzen, Pilzen oder Gewebeskulturen studierte Effekt beruhe auf der Wirkung einer dem "Taraxein" analogen Substanz.

Es ließ sich feststellen, daß Eiweißkomponenten aus dem Serum Schizophrener für Tiere hochtoxisch oder sogar lethal war (BOUCHARD, BERGER, AJELLO, WEICHBRODT, BALDI, KASTAN, WAHLSTROEM, MYAKAWA & YAMASITA, WILCZKOWSKY, SJOEVALL, MALL, MASTROGIOVANNI, HINMAN, MECKLER). Diese Substanz entfaltete in geringerer Dosierung ev, die auch von HEATH beim Taraxein beobachteten katatonogenen Eigenschaften oder veränderten das Verhalten der Versuchstiere (BRUCE, BERGER, BARUK & CAMUS etc.). Die verwendeten Methoden waren jedoch zu ungenau, um höheren Ansprüchen zu genügen. Es wurde daher versucht, empfindlichere Reaktoren zu finden. Die Wirkung schizophrener Serumfraktionen auf Kaulquappen, Pflanzen, Pilze oder Gewebeskulturen untersuchten HERZ & WEICHBRODT, LAZELL & PRINCE, TSCHERKES & MANGUBI, LOONEY & MACHT, FISCHER, MALIS, TVERDOVA, FEODOROFF & HOFFER und andere mit positivem Erfolg. Auch eine elektive Wirkung schizophrener Seren auf spezifische Körperfunktionen wurde festgestellt: So auf die Glucoseverwertung durch HUKUDA, HALL, HARRIS, MEDUNA, GERTY & URSE, ALTSCHULE, WALAAS, MOYA, STREIFLER & KORNBLUTH; auf die Blutgefäßpermeabilität durch EPPINGER, auf die Blutdruckreaktion durch MINZ & WALSZEK, auf die Schmerzreaktion durch BULLE & KONCHEGUL, auf das EEG durch WADA & GIBSON etc. Parallelversuche zur Wirkung der psychotomimetischen Drogen wurden unternommen mit Hilfe des "Rope-Climbing-Test" von WINTER & FLATAKER und GHENT & FREEDMAN, des "Siamese-Fighting-Fish-Test" von SMITH und des Spinnenetztestes von RIEDER und anderen.

Parallel mit diesen Untersuchungen liefen andere über die Wirkung der verschiedensten Körperflüssigkeiten Schizophrener. Es

scheint für die hypothetisch formulierbare Natur der "Taraxein" von Bedeutung, daß keineswegs nur Serumfraktionen eine toxische Wirkung entfalteten. Eine elektive Wirkung der Urinextrakte Schizophrener wurde beobachtet schon im letzten Jahrhundert von BOUCHARD, BRUGIA, MAIRET & BOSC oder REGIS & CHEVALIER. Weitere Untersuchungen des Urins lieferten positive Resultate bei JUSCHTSCHENKO, LOEWE, PFEIFFER & ALBRECHT, BARUK & CAMUS, GAMPER & KRAL, URECHIA, MEDUNA, GERTIS & URSE, MEDUNA & VAICHULIS, MACHT, MORGAN & PILGRIM, RIEDER, WEBER, SHIRAISHI, FISCHER, KEMALI & BUSCAINO, MOYA, SOURKES, WADA & GIBSON, MAYER-GROSS. Es wurde festgestellt, daß die Urintoxizität der Bluttoxizität parallel lief (BARUK, CAMUS, FISCHER, HERZ & WEICHBRODT, MEDUNA), so daß es berechtigt erscheint, die gleiche toxische Substanz für die Wirkung beider Körperflüssigkeiten verantwortlich zu machen. Jedoch zeigte sich eine toxische Wirkung auch bei Untersuchungen des Liquor Cerebrospinalis Schizophrener - ein Phänomen, das umso bedeutungsvoller erscheint, als sich die Liquorgängigkeit des "Taraxein" nicht sicher feststellen läßt (MACHT, WADA, GAMPER & KRAL, DIDE & AUJALEN, DUSSIK & PICHLER, LE GRAND & ANNEE, BULLE & KONCHEGUL, SEDIANI & MORETTI, CLAUDE, MASTROGIOVANNI). Auch hier ließ sich eine gewisse Parallelität zur Bluttoxizität feststellen. Abnorme Wirkung anderer schizophrener Körperflüssigkeiten wurden beobachtet für die Galle (BARUK & CAMUS, DE NIGRIS & MARIANI, GUILMOT) Schweiß (MACHT) Rachen- und Rectalabstriche (MASTROGIOVANNI).

Fast alle Untersuchungen erwiesen sich insofern als fragwürdig, als Nachuntersucher häufig eine spezifische Wirkung schizophrener Körperflüssigkeiten nicht beobachten konnten (LOONEY, GHENT & FREEDMAN, RIEDER, EDISEN, HEMPHILL, GOLDNER & RICKETTS, REITER, JACOBOWSKY, FREEMAN & LOONEY, PRUCKNER & SCHEID, PERSIC & PERIC, SOGLIANI, SHAPIRO, SMITH & MOODY und andere). Die Taraxein-Versuche der TULANE-Gruppe waren besonders schwer zu reproduzieren: nur MELANDER & MARTENS erhielten korrespondierende Resultate, während KETY, ROBINS oder SMITH keinen Taraxeineffekt erhalten konnten,

resp. ähnliche Phänomene auch bei Verwendung des Serum Normalen beobachteten. HEATH selbst schildert einen solchen Fall, bei dem das Serum eines Gesunden bei einer Versuchsperson eine ausgesprochene psychotische Reaktion zeitigte, doch glaubt er, daß dieses Fehlergebnis auf eine falsche Etikettierung der Reagenzgläser zurückzuführen sei. Er verweist im übrigen auf die außerordentliche Schwierigkeit bei der Darstellung und wirft den Nachuntersuchern vor, wesentliche technische Fehler begangen zu haben.

Vernachlässigt man den prinzipiellen Einwand der Unreproduzierbarkeit so erhebt sich die Frage nach der Natur der toxischen Wirkung. Die einfachste Erklärung wäre, daß spezifische Bakterientoxine für die Wirkung der untersuchten Substanzen verantwortlich seien. Diese Hypothese ist formuliert worden von BERGER, BRUCE, BARUK, BRUETSCH, DE NIGRIS & MARIANI, DIDE & SAQUEPEE, EHRENTIEL, ROSENOW, TOMESCO, TVERDOVA und in jüngster Zeit von MASTROGIOVANNI. Viele Untersucher stützten sich auf die Beobachtung, daß auch die Extrakte der von schizophrenen Patienten gewonnenen Coli-Kulturen toxische Erscheinungen hervorriefen (BARUK, DE NIGRIS & MARIANI, TOMESCO). Ein Veratrin-ähnliches Toxin vermutete AJELLO, Histamin oder histaminähnliche Substanzen BUSCAINO und EPPINGER; FISCHER hielt den Harnstoff für die Ursache der Toxizität, während SJOVALL, PFEIFFER & DE CRINIS, TVERDOVA und andere die Anwesenheit spezifischer Anti-Sera vermuteten. WADA sprach von lipidlöslichen Substanzen. Die Frage nach Veränderungen der Redoxpotentiale stellte zum ersten Mal JUSCHTSCHENKO. Sie wurde bis zum heutigen Tag immer wieder aufgeworfen. ABELY, PASSEK & COULEON, CLAUDE, GAMPER & KRAL und ALTSCHULE machten endocrine Störungen zum Ausgangspunkt ihrer Überlegungen und wiesen nach, daß schizophrene Körperflüssigkeiten die ASCHEIM-ZONDEKsche Reaktion veränderte. Einfluß auf die Glucose-Verwertung im Sinne einer insulinantagonistischen Wirkung vermuteten insbesondere bei Schizophrenen mit oneiroiden Verläufen MAYER-GROSS, HALL, KRONENBERG & MCCULLOCH, MEDUNA & VAICHULIS, MEDUNA, GERTY & URSE, MORGAN & PILGRIM.

Jedoch zeigte SHIRAISHI, daß die hyperglycaemische Wirkung der Körperflüssigkeit Schizophrener von der Stärke der Symptome und nicht von der Art der Erkrankung abhängig war, (MOYA, SZERB, MACINTOSH), daß der Anti-Insulin-Faktor auch im Urin Normaler vorkam und möglicherweise mit der Adrenalinfunktion gekoppelt war. HARRIS wies auf die große Seltenheit positiver Befunde hin (nur bei 2 von 7 Patienten), während GOLDNER & ROCKETTS überhaupt keine hyperglycaemische Wirkung beobachten konnten. Zusammenhänge zwischen Anti-Insulinfaktoren und schizophrener Genese scheinen demnach zweifelhaft (HARRIS). Veränderungen der Glucose-Utilisation im Gewebe beobachteten WAA-
LAAS, HUKUDA, STREIFFLER & KORNBLUTH.

Über spezifische Organtoxicitäten berichtete bereits BERGER, der degenerativ-entzündliche Veränderungen im Zentral-Nervensystem der mit Serumextrakten Schizophrener behandelten Hunde beobachtete; DIDE & AUJALEN fanden pathologisch-histologische Laesionen der Leber, GAMPER & KRAHL, WAHLSTROEM beschrieben pathologische Veränderungen der Leber und des Gehirns. Interessanterweise wird von der TULANE-Gruppe nicht über organische Schäden bei den mit Taraxein behandelten Volontären berichtet; doch muß berücksichtigt werden, daß die verwendeten Konzentrationen toxischer Substanz relativ gering waren und daß degenerative organische Schäden wie etwa Lebercirrhosen oder Encephalopathien sich möglicherweise erst nach vielen Jahren manifestieren.

Scheinen die zahlreichen Untersuchungen über die Toxizität schizophrener Seren die Taraxein-These auf den ersten Blick zu bestätigen, so erwächst ihr doch gerade aus diesen Experimenten ein mächtiges Gegenargument. Es zeigt sich nämlich, daß die geschilderte Wirkung keineswegs ein Spezifikum der Schizophrenie ist, sondern daß gleiche, wenn nicht sogar stärkere Effekte mit Serumfraktionen aus dem Blut organisch Kranker erzielt werden können. Die Literatur über die Toxizität epileptischer Körperflüssigkeiten ist ebenso umfangreich wie die über die der Schizophrenen (PFEIFFER & DE CRINIS, BERGER, KASTAN,

WEICHBRODT, GAMPER & KRAL, KRAYNSKY, CENIS, ROSSI, RONCORINI, GERHARTZ, v. SCHUCKMANN etc.). Ebenso wurde erhöhte Toxicität beobachtet bei der Progressiven Paralyse (PFEIFFER & DE CRINIS, LEGRAIN, GAMPER & KRAL) Alkoholismus (PFEIFFER & DE CRINIS, KASTAN, WEICHBRODT, WINTER & FLATAKER, GAMPER & KRAL) Seniler Demenz (KASTAN, GAMPER & KRAL) Encephalitis (KASTAN) Oligophrenien (KASTAN, WINTER & FLATAKER) Multipler Sclerose (RIEDER) und anderen organischen neurologischen Erkrankungen (PERSIC & FERIC, GAMPER & KRAL, MACHT etc.). Aber auch beim Manisch-Depressivem Irresein (WEICHBRODT, BULLE & CONCHEGUL) Neurosen (BULLE & CONCHEGUL) und Motilitätspsycho- sen (WEICHBRODT) nahm die Toxicität der Körperflüssigkeiten zu. Gleichen Effekt produzierten Allgemeinerkrankungen : Eklampsie (WEICHBRODT) Urämie (WEICHBRODT, PFEIFFER & DE CRINIS) Grippe (WEICHBRODT) Nierenerkrankungen (URECHIA) Lebererkrankungen (BARUK & CAMUS, BALDI) Perniciosa (MACHT) Pemphigus (MACHT) Lepra (MACHT), Hämaturie (BALDI) Migraine (BARUK & CAMUS) Gelenkrheumatismus (BARUK & CAMUS) Carcinom (GAMPER & KRAHL, MACHT) sowie die Einspritzung von artfrem- dem Blut, Quecksilber oder Milch (WEICHBRODT). Veränderung der Serumtoxicität findet sich weiterhin bei Frauen während der Menstruation (WEICHBRODT, MACHT) und Gravidität (FISCHER, URECHIA), bei chirurgischen Patienten in der Rekonvaleszenz (FEODOROFF & COOK, FEODOROFF & HOFFER) und selbst beim ganz Gesunden unter dem Einfluß von Änderungen des barometrischen Druckes (FISCHER).

3. Taraxeineffekt

Es liegt auf der Hand, den Taraxein-Effekt mit der beschrie- benen unspezifischen Toxicität des schizophrenen Serum zu er- klären. Damit würde es verständlich, daß Serumfraktionen aus dem Blut Schizophrener auf Volontäre anders wirkten als sol- che aus dem Blut Gesunder. Die Tulane-Gruppe macht jedoch gel- tend, daß Taraxein typisch schizophrene Symptome hervorrufen könne, daß von einer unspezifischen Reaktion also gar keine Rede sei. Dieses Postulat ist wiederholt angegriffen worden.

Es wurde geltend gemacht, die Taraxein-Versuche seien in einer Atmosphäre von Hingabe und Optimismus unternommen worden, die dazu beigetragen haben mag, daß sich die Volontäre in Bezug auf die Wirkung der Substanz Selbsttäuschungen hingaben.

HEATH weist wohl darauf hin, daß die Taraxein-Experimente als Doppel-Blind-Studien angelegt waren. Setzt man jedoch voraus, eine aus dem Blut schizophrener gewonnene Serumfraktion könne - wenn auch unspezifische - Symptome beim Volontär hervorrufen, so ließe sich einfach erklären, warum durch "Taraxein" eine auf unbewußtem Wunschdenken basierende schizophrene Symptomatik ausgelöst werden kann. Ebenso ist erklärt worden, daß ein Teil der beobachteten psychischen Alterationen auf der Wirkung des dem Taraxein als Stabilisator beigegebenen Ammoniumchlorids beruhe (KETY).

Die kritische Analyse des Protokolls einer Taraxeinsitzung, wie es sich bei LIEF findet, wird jedem Leser erlauben, sich selbst ein Urteil über die Spezifität der Taraxeinwirkung zu bilden. Da das dort geschilderte Experiment von Mitgliedern der TULANE-Gruppe selbst als "highly significant" bezeichnet wird, mag es gestattet sein, es als Modellfall für die Taraxeinwirkung überhaupt anzusehen. In der Tat enthält das LIEFsche Protokoll manches, was die Einwände der Taraxein-Gegner nicht unberechtigt erscheinen läßt. So scheint bereits die Persönlichkeit der Versuchspersonen - eines jungen Psychiaters, der die Wirkung derselben Taraxeindosis, die er selbst erhielt, vorher an einem Affen studiert hatte

"I was to get the potent dose, one, which had made a monkey catatonic for several hours"

insofern für eine objektive Untersuchung ungeeignet zu sein, als er den Wunsch die Forschungsgruppe nicht zu enttäuschen, mehreremals deutlich zum Ausdruck brachte:

"The only personality characteristics which are relevant to this report are his marked concern about making a good impression upon people in a variety of circumstances (LIEF)

"I wanted Charly ... to know that I had a reaction" (Volontär) "Yet I wanted him to know that I was reacting" (Volontär)

"I was curious. I wanted to see myself whether the stuff worked". Es fällt weiterhin auf, daß die wesentlichsten Kennzeichen der Taraxein-Wirkung vom Volontär nicht spontan geschildert, sondern erst auf Vorhalt des die Sitzung leitenden Arztes formuliert wurden:

"Can you tell me more about the blocking of your thoughts?"
(LIEF)

"Charly said, I was flat that I was scrutinizing him all the time")(Volontär)

Auch scheint die Wirkung des Ammoniumsulfates ("My heart started to beat fast. My head felt as if it were swollen. My head and face felt flushed") verhältnismäßig wenig berücksichtigt worden zu sein. Der Volontär klagte im Verlauf der Taraxeinsitzung über körperliche Mißempfindungen:

"I had a funny feeling in my face. I could not feel my face exactly or my lips".

Diese Empfindungen wurden als "bodily estrangement" ausgewertet und auf das psychotische Geschehen bezogen, obgleich es auf der Hand lag, sie mit dem oben geschilderten Ammoniumsulfat-Effekt in Verbindung zu bringen.

Wieweit die beobachteten Erscheinungen mit den psychopathologischen Kategorien übereinstimmten, denen sie von LIEF zugeordnet werden, d.h.: ob ein "blocking of thought process" oder ob eine Verlangsamung der Ideation ("My thought process slowed down"-) ob echter Autismus oder nur Ermüdung durch das Experiment ("he remarked several times how tired he was, how he'd like to go home to sleep") ob echte Körperhalluzinationen oder nur Nebenwirkungen der Ammoniumsulfates, ob eine echte paranoide Einstellung oder nur eine Reaktion auf die besondere Aufmerksamkeit der beobachtenden Ärzte vorlag ("On several occasions he glanced up quickly, looked at me searchingly and made some comments about how closely I was watching him") sind Fragen, die der Leser der LIEFschen Publikation in jedem Fall selbst wird entscheiden müssen.

Es ist bedauerlich, daß Beobachtungen des Taraxein-Effektes durch Forscher, die nicht direkt mit der TULANE-Gruppe ver-

verbunden sind, nicht vorliegen, und daß sich der Darstellung des Taraxeins solche technischen Schwierigkeiten entgegenzustellen scheinen, daß mit Nachuntersuchungen auf breiterer Basis in absehbarer Zeit wohl nicht gerechnet werden kann. Die vorliegende Literatur allein erlaubt nicht, ein abschließendes Urteil über die Spezifität der von HEATH geschilderten Phänomene zu fällen, insbesondere nicht, wenn man die gegen die elektroencephalographischen Untersuchungen geäußerten Einwände in Erwägung zieht. Den Beobachtungen der TULANE-Gruppe muß besonderes Interesse entgegengebracht werden, da hier zum ersten Mal Untersuchungen am gesunden Menschen durchgeführt wurden, der zur Registrierung psychotischer Phänomene allein in der Lage ist. In Anbetracht der erwähnten Einwände scheint es jedoch noch nicht gestattet, die Resultate der Forschungsgruppe als definitiv anzusehen.

d - Die Blutliquorschranke

1. Einfluß des Taraxein

MELANDER & MARTENS studierten den Effekt eines neuen Psychomimetikum, des KABI 88, bei Affen und stellten fest, daß sie die volle Wirkung der Droge nur erhielten, wenn das Versuchstier unter dem Einfluß von Taraxein oder LSD-25 stand. Sie erwogen die Möglichkeit, daß diese Substanzen die Blutliquorschranke verändern und das Zentralnervensystem Verbindungen zugänglich machten, die sonst die Liquorschranke nicht durchbrechen können. Ebenso beobachtete HEATH, daß Trypanblau rascher im Liquor Cerebrospinalis erschien, wenn Versuchstiere mit Taraxein vorbehandelt waren. Er stellte die Hypothese zur Diskussion, daß durch den Einfluß von Taraxein das Zentralnervensystem endogenen Toxinen, etwa dem Adrenochrom, ausgesetzt würde. Diese Überlegungen setzen voraus, daß umgekehrt bei der Schizophrenie eine Veränderung der Blutliquor-Schrankenpermeabilität vorläge.

Untersuchungen über die Liquorschranke ziehen sich durch Jahrzehnte psychiatrischer Forschung, ohne eindeutige Re-

sultate erbracht zu haben. Interessanterweise haben verschiedene Forscher mit gleichen zuverlässigen Methoden unterschiedliche Resultate erhalten. So zeigten Untersuchungen mit der Brommethode (WAGNER, WALTER-HAUPTMANN) bei COPPEN, HAUPTMANN oder KATZENELLENBOGEN im wesentlichen normale Werte bei der Schizophrenie, während WALTER, GIBBS oder CARMICHAEL & LINDNER Veränderungen (teils Erhöhung, teils Erniedrigung) der Permeabilität feststellten. Ebenso ergab die Phenolsulphtaleinmethode bei DANDY Abweichungen von der Norm, bei ANDROP, RATCLIFFE und KATZENELLENBOGEN im Großen und Ganzen normale Werte. Andere Untersuchungen (ROTHSCHILD & HAMBERG, GUTMAN, LEHMAN & KRAL, HARRIS & BEAUCHAMP etc.) ergaben ein gleich uneinheitliches Bild. Es liegt daher auf der Hand, sich zu fragen, ob nicht die verwendeten Methoden insuffizient waren. Diese Frage scheint umso berechtigter, als auch die Untersucher, die positive Resultate erhalten hatten, übereinstimmend feststellten, daß ihre Befunde von Person zu Person, aber auch bei derselben Person von Untersuchung zu Untersuchung außerordentlich schwankten. Die vielen mit der von HEATH verwendeten Trypanblau-Methode verbundenen Probleme und Fehlerquellen wurden bereits von KING und von TSCHIRGI betont. DOBBING, ebenso wie CUMINGS, kamen zu dem Schluß, daß die bisher üblichen Untersuchungsmethoden über die Liquorschrankenfunktion überhaupt insuffizient seien und verwiesen dabei besonders auf die von SWEET mit hochempfindlichen, isotopenmarkierten Substanzen ausgeführten Untersuchungen, welche zeigten, daß die Liquorschranke auch beim selben Individuum in verschiedenen Arealen des Zentralnervensystems eine ganz verschiedene sein kann. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kamen BRATTGARD & LINDQVIST. EDSTROEM stellte die Existenz einer Blutliquorschranke im konventionellen Sinn überhaupt in Frage und hielt die Permeabilität der haematoencephalen Barriere für ein dynamisches, von den jeweiligen temporären Voraussetzungen abhängiges Geschehen.

Unter Einbeziehung dieser Ansichten kann den HEATHschen Untersuchungen einstweilen noch kein überzeugender Beweiswert

zugebilligt werden - eine Tatsache, die übrigens von ihm selbst wiederholt betont wurde. Von wesentlichem Interesse scheint, daß die Taraxeinuntersuchungen die Frage nach der Blutliquorschranke bei der Schizophrenie wieder mehr in den Gesichtskreis der modernen Forschung gerückt haben, so daß durch Anwendung der jüngstentwickelten Forschungsmethoden dieses Problem möglicherweise befriedigender beantwortet wird, als es der psychiatrischen Forschung der letzten Jahrzehnte möglich war.

2. Neuraminsäure (BOGOCH)

1958 veröffentlichte BOGOCH Untersuchungen über die Neuraminsäure im Liquor Cerebrospinalis der Schizophrenen. Er fand diese in Gangliosiden und Glykoproteiden vorkommende Substanz bei einigen Fällen von endogenen Psychosen deutlich erniedrigt, und zwar beobachtete er beim erwachsenen Schizophrenen Neuraminsäurewerte, wie sie beim gesunden Kind im Alter von etwa 7 Jahren vorkommen. Er formulierte eine Hypothese, daß bei der Schizophrenie die Blutliquorschranken-Antikörperfunktion, in der die Neuraminsäure eine wesentliche Rolle spiele, im Sinne einer Unreife gestört sei. Diese Hypothese ist umso interessanter als sie, in Verbindung mit den Untersuchungen von KING & BRUNSON über die Liquorschrankenveränderungen unter der Einwirkung von Colitoxinen die älteren Hypothesen über den Zusammenhang von Schizophrenie und enterogener Colidysfunktion (BARUK, DE NIGRIS & MARIANI, TOMESCO, BUSCAINO) auf eine neue Ebene heben.

Von der BOGOCHschen Hypothese unabhängig durchgeführte Untersuchungen zeigten allerdings, daß die Neuraminsäure des Liquors einen recht unspezifischen Bestandteil darstellt. Erhöhungen der Neuraminsäure bei den mit Eiweißvermehrung des Liquors einhergehenden neurologischen Erkrankungen wurden festgestellt von ROSS & BOEHM und, indirekt durch Messung der Mucoproteide von PAPALIA & STAROPOLI und ZLOTNIK & Mitarbeitern. Sowohl ROSS & BOEHM als auch SILVERSTEIN & GREENSPAN kamen zu dem Ergebnis, daß Veränderungen dieser

Liquorfraktionen einstweilen keine spezifische, und insbesondere keine pathogenetische Bedeutung zugemessen werden könnten. BURIAN und Mitarbeiter untersuchten die Neuraminsäure im Serum und fanden sie bei paranoid-halluzinatorischen Psychosen erhöht, ebenso aber auch bei organischen Psychosen und Manien. PAPALIA & SCARZELLA bestätigten diese Befunde für die Mucoproteine (die sie für einen den Veränderungen der Glycoproteide überhaupt analogen meßbaren Maßstab hielten), aber CAZZATO fand gleichartige Veränderungen bei raumbeengenden Prozessen im Schädel überhaupt, so daß die Spezifität der Befunde bezweifelt werden muß.

Der Umstand, daß BOGOCH Veränderungen der Neuraminsäurewerte unter dem Einfluß von Insulinschockbehandlung beobachtete, kompliziert die Frage. Denn Veränderungen der Blutliquorschrankenpermeabilität bei Hypoglycamie (HOCH) und Insulinschock (OTT, KALINOWSKY & HOCH) sind sicher bekannt, ohne daß sie mit Sicherheit auf den psychotischen Prozeß bezogen werden könnten. Es ist nicht einmal festzustellen, ob die Blutliquorschrankenpermeabilität unter Insulin zu- oder abnimmt (KALINOWSKY & HOCH). Da diese Veränderungen unspezifisch sind, scheint auch den Veränderungen der Neuraminsäure unter der Behandlung keine sichere pathogenetische Bedeutung zuzukommen. Die Frage nach der Bedeutung dieser Substanz innerhalb des schizophrenen Geschehens kann also anhand der vorliegenden Untersuchungen noch nicht abgeklärt werden.

e - Histamin

MELANDER & MARTENS konnten zeigen, daß Ceruloplasmin unter Umständen Histamin zu inaktivieren vermag und HEATH erwog die Möglichkeit, daß beim Schizophrenen möglicherweise Taraxein hemmend auf die cerebrale Histaminase eingreifen könnte. In der Tat läßt sich die Feststellung einer veränderten Histaminresistenz beim Schizophrenen durch Jahrzehnte psychiatrischer Forschung hindurch verfolgen, wobei auffällig ist, daß dieser Behauptung fast nie widersprochen wurde. So

postulierten unter anderem ERMALA, FREEDMAN, LUCY, MARSHALL, SACKLER, MAZUR, STERN, WECKOWICZ & HALL, LASKOWKA, GOOSZEN & DONKA, ADAM & MITCHELL, JODREY & SMITH, NADEAU eine spezifische Histaminresistenz bei der Schizophrenie. Lediglich JODREY & SMITH hielten dieses Phänomen für eine sekundäre, durch die Therapie bedingte Erscheinung.

Die Bedeutung dieses Phänomens ist bisher nicht zufriedenstellend erklärt worden. So divergieren bereits in Bezug auf die Frage nach den objektivierbaren Histaminblutspiegeln Schizophrener die Ansichten erheblich. DOUST, BUSCAINO, STERN, GOOSZEN & DONKA, LASKOWKA und andere fanden überhöhte Histaminspiegel im Blut, während MUNKVAD, DE JONG, RICHTER & LEE oder MITCHELL & ADAM sich dieser Ansicht nicht anschließen konnten. Sicherlich wird die Histaminausscheidung unter Aminoguanidin gegenüber dem Gesunden nicht erhöht (MITCHELL & ADAM), ein Umstand, der stark gegen die Annahme einer primären peripheren Histaminstoffwechselstörung spricht. FISCHLER, JAHN & GREVING haben darauf aufmerksam gemacht, daß die veränderte Histamintoleranz sehr wohl Ausdruck einer konstitutionellen Diathese sein könnte, die mit dem schizophrenen Geschehen als solchem nicht in direktem Zusammenhang zu stehen braucht. In diesem Sinn ließe sich auch die Feststellung STERNs interpretieren, daß bei Progressiver Paralyse und Oligophrenie Veränderungen der Histamintoleranz zur Beobachtung kommen. MITCHELL & ADAM halten die Histaminresistenz des Schizophrenen für lokal gewebebedingt - ähnlich wohl wie die bekannte Subreaktion des Schizophrenen auf viele Medikamente, inklusive Insulin oder Thyroxin. Die allergischen Reaktionen des Schizophrenen unterscheiden sich - von der Tuberkulinreaktion abgesehen - nicht wesentlich von der des Gesunden (FREEDMAN). FREEDMAN interpretiert daher die beobachtete Erscheinung als Ausdruck einer diencephalen Störung.

Ob diese Beobachtungen die Hypothesen von HEATH, resp. von MELANDER und MARTENS zu unterstützen vermögen, sei dahingestellt. HEATH bezieht sich bei der Formulierung seiner

Hypothese in erster Linie auf die Befunde von HARRIS, JACOBSON & KAHLSON, welche eine elektive Anreicherung von Histamin in denjenigen Gehirnabschnitten beobachteten, die vaskulär oder topographisch mit der Hypophyse in besonders innigem Zusammenhang stehen. Die Möglichkeit, Histamin sei eine neurohumorale Überträgersubstanz, die das Diencephalon mit der Hypophyse verbinde und so zum Mediator der Stress- und Alarmreaktion werde, wurde ebenso postuliert von KEHL & MOLINA, der eine Unterdrückung diencephal ausgelöster Ovulationsreaktionen beim Kaninchen durch Antihistaminica beobachtete. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß die Befunde von HARRIS, JACOBSON und KAHLSON nur eingeschränkte Bedeutung zukommt, da einerseits aus technischen Gründen die Untersuchungen nur begrenzt verbindlich erscheinen, zweitens die individuelle Variationsbreite in Bezug auf den cerebralen Histamingehalt von Versuchstier zu Versuchstier so groß ist, daß bindende Schlüsse einstweilen aus den genannten Untersuchungen nicht gezogen werden können, und die Resultate von HARRIS drittens in Widerspruch mit den Befunden anderer Forscher über die Histaminvorkommen im Großhirn stehen (KWIATOWSKY, v. EULER, KOSHTOJANS). Insbesondere sind die von KEHL und MOLINA erhobenen Befunde über die Zusammenhänge von cerebraler Histaminwirkung und Neuro-humoralen Stressreaktion nicht unwidersprochen geblieben (SAWYER). Nun behauptet HEATH keineswegs, Histamin allein käme als Neuro-Endocriner Überträger der Stress-Impulse in Frage. Er spricht von der Möglichkeit eines einstweilen noch nicht bekannten Diamin, möglicherweise sogar Monamin. Wesentlich scheint, daß von der TULANE-Gruppe die Möglichkeit einer spezifischen Fermenthemmung dieser Substanz durch Taraxein in Erwägung gezogen wird. Diese Überlegung erscheint auf den ersten Blick erstaunlich, wenn man bedenkt, daß Taraxein ursprünglich als spezifischer Monaminnoxydator (im Zusammenhang mit Befunden über erniedrigte Glutathion-Blutspiegel bei der Schizophrenie) isoliert worden sein soll. Es ist schwer zu realisieren, daß eine dem Ceruloplasmin verwandte

Substanz im Zentralnervensystem elektiv Aminoxydaseinhibierende Eigenschaften entfalten soll, während sie im Blut Catecholaminoxydierend wirkt. Andererseits könnte man folgern, daß eine Art kompetitiver Hemmungsmechanismus in Betracht käme, insbesondere, da die Phenoloxydasen, d.h. Diaminoxydasen (Histaminasen) tatsächlich kupferhaltige Fermente sind (BROWN, KEILIN und MANN, HAUSCHILD, EDELBACHER). Es ließe sich weiter überlegen, wieweit eine Aberration des Kupfer-Stoffwechsels für den Fermenthaushalt des Zentralnervensystems von entscheidender Bedeutung sein könnte - spielt doch das Kupfer in einer ganzen Reihe neurochemischer Vorgänge eine wesentliche Rolle (LEMBERG und LEGGE, CUMMINGS, BROWN etc.). Jedoch ist letzten Endes über Vorkommen und Funktion dieses Elementes viel zu wenig bekannt, als daß man berechtigt wäre, spezifische psychopathologische Phänomene mit Aberrationen des Kupferhaushaltes in Verbindung zu bringen (von den an anderer Stelle erwähnten Symptomen der Wilsonschen Pseudosclerose abgesehen). Als Kuriosum sei noch erwähnt, daß einige sicher als Histaminasehemmend bekannten Substanzen ihrerzeit zur Therapie der Geisteskrankheiten herangezogen wurden - so die Borsäure (BERGER, FLECK, BYCHOWSKY, C. MAYER etc.) bei der Epilepsie und die Cyanverbindungen (MCLEAD, MEYER).

In lockerem Zusammenhang mit derartigen Überlegungen verweist HEATH auf den Zusammenhang Marsilideffekt und MAO-Hemmung. Nun hat diese Substanz freilich keinerlei Einfluß auf schizophrene Psychosen, doch bezieht sich HEATH bei seinen Ausführungen weit mehr auf die Tatsache, daß dieser Aminoxydasehemmer bei Überdosierung schizophrenieähnliche Zustände hervorrufen soll (CRANE). Jedoch auch diese Überlegung hält der Kritik nur schwer stand: Erstens sind die wenigen von CRANE geschilderten Fälle keineswegs überzeugend, zweitens sind vielfach Marsilid-Psychosen geschildert worden, die durchaus kein schizophreones Gepräge aufwiesen (SMITH, ZITRIN und THOMPSON) und drittens ruft das die Aminoxydase nicht hemmende Medikament Isoniazid durch-

aus ähnliche psychotische Erscheinungen hervor (ALLIER, CONRADT und SCHEIB, GLAUBITZ, HUNTER, KIERSCH, LEHMANN-GRUBE, PICKROTH, POROT, PLEASURE, SEITAN und PUSCARIN, JACKSON, MATARAZZO etc.). Stärkeres Gewicht könnte man der Monaminoxidaseinhibition-Schizophrenie-These verleihen, wenn man auf die Häufigkeit schizophrenieähnlicher Delire bei Mißbrauch eines anderen potenten Monaminoxidaseinhibitors, des Pervitins hinwiese (BONHOFF, STAEHELIN, GREVING, DAUBE, HARDER, KALUS, DELAY, SCHINKO und SOLMS etc.). Jedoch muß man sich auch bei dieser Substanz fragen, ob die psychotomimetische Wirkung dieser Substanz mit ihrer Fähigkeit der Monaminoxidasehemmung in ursächlichem Zusammenhang stehe - eine Frage, die man wohl verneinen wird, wenn man bedenkt, wie viele potente Aminoxydasehemmer durchaus nicht dazu neigen, schizophrenieartige Vergiftungsbilder zu produzieren. (Phenylisopropylamin, Ephedrin, die Narkotika, Guanidin, Isothioharnstoff, Phenylaethylaminderivate, Amphetamine) (HAUSCHILD, DELAY & THULLIER).

f. Adrenochrom, Adrenolutin

Ein weiterer Versuch, die aktive Komponente des Schizophrenen Serum zu identifizieren, beruhte auf der Beobachtung, daß ~~Halluzinogene~~ Substanzen (LSD, Mescaline, Ibogaine, Harmine, Bufotenin) in der Regel Indolstruktur besitzen. HOFFER, OSMOND und SMYTHIES versuchten ein endogen entstehendes Abbauprodukt des Adrenalins, nämlich das unter der Einwirkung der Phenylxydase in vitro entstehende Oxydationsprodukt Adrenochrom, resp. dessen Semicarbazon Adrenolutin, für das Zustandekommen der Psychose verantwortlich zu machen. Sie führten aus, daß möglicherweise infolge Blockierung der Acetylcholinesterase eine vermehrte Bildung von Adrenalin aufträte, resp. daß beim Schizophrenen infolge einer Stoffwechselanomalie Adrenochrom nicht zu Leukadrenochrom, wie beim Normalen, sondern in das halluzinogene Adrenolutin übergeführt würde. Die Rolle des Stress bei der vermehrten Adrenalinproduktion wurde gleichfalls in Erwägung gezogen.

Die erste Stufe innerhalb dieses Schemas ließ sich jedoch widerlegen. Nicht nur, daß BERGSMAN in einer sehr gründlichen Untersuchung feststellte, daß der Adrenalinstoffwechsel des Schizophrenen - von sekundären Veränderungen infolge von Erregungszuständen abgesehen - normal ist, HOAGLAND konnte 8 Krankengeschichten von Schizophrenen zusammenstellen, die bereits 7 Jahre lang Adrenalektomiert waren, ohne daß es zu einer Veränderung des psychischen Zustandes gekommen war.

Ebenso wurde die Ausgangsbeobachtung der SASKATCHEWAN-Gruppe in Frage gestellt. TURNER, MERLIS und CARL wiesen darauf hin, daß Mescaline und LSD-25 weniger Halluzinosen als vielmehr toxische Delire hervorrufen, daß die psychotomimetische Wirkung des Haschisch auf der Cannabinolfraktion dieser Substanz beruhe (die keine Alkaloidstruktur hat) und daß weder Harmin noch Bufetonin mit Sicherheit Psychosen hervorrufen können.

Weiterhin erwies sich die HOFFERSCHE Methode der Adrenochrombestimmung als unzulänglich. SZARA, AXELROD & PERLIN, RENSİK & WOLFE und AXELROD & TOMCHICK fanden weder im Blut Normaler noch in dem Schizophrener überhaupt Adrenochrom oder Adrenolutin. Da auch HOFFERs Werte beim Schizophrenen in weiten Grenzen schwanken (18 - 106 mikrogr./1) lassen sich statistisch signifikante Normen über die Adrenochromblutspiegel überhaupt nicht aufstellen. Da weiterhin ganz unspezifische, alimentär abhängige Substanzen wie Nicotinsäureamid, Ascorbinsäure, Glutathion und Ceruloplasmin die Adrenochromwerte, resp. den Abbau des Adrenochrom zu Leukadrenochrom oder Adrenolutin wesentlich beeinflussen sollen (HOFFER), derartige Einflüsse aber von der SASKATCHEWAN-Gruppe nur in geringem Maße berücksichtigt wurden, ist eine eindeutige Interpretation ihrer Befunde bisher wohl nicht möglich.

HOFFER beobachtete bei Volontären unter dem Einfluß von Adrenochrom psychotische Phänomene, die den von HEATH für den Taraxeineffekt beschriebenen in den wesentlichsten Punkten sehr ähnlich sind (formale Denkstörungen im Sinne von Sperungen, Wahnideen, Denkverlangsamung, fehlende Einsicht,

Depressionen paranoider Färbung, gesteigerte Aggressivität, Wahrnehmungstäuschungen, Müdigkeit und Reizbarkeit). In Bezug auf die Bedeutung dieser Beobachtungen dürfte auch hier das über den Taraxeineffekt Gesagte gelten. Immerhin sollte darauf hingewiesen werden, daß auch Injektionen von reinem Adrenalin, resp. Noradrenalin zu erheblichen Veränderungen der Stimmungslage führen können (GARB, ELMADJAN, ALEXANDER etc.). Endlich scheint auch die von HOFFER selbst beobachtete starke Ermüdbarkeit der Versuchspersonen bei der Bewertung der formalen Denkstörungen wenig berücksichtigt worden zu sein. DENBER, RINKEL oder TAUBMANN bestritten ganz generell, daß Adrenochrom psychotomimetische Eigenschaften habe.

Die SASKATCHEWAN-Gruppe verwies weiterhin auf die Beobachtung, daß LSD-25 die Adrenochrom-Blutspiegel erheblich steigere und versuchte dadurch die halluzinogene Eigenschaft dieser Substanz zu erklären. M.BLEULER, MAYER-GROSS, EBOUGH, MCDONALD & GALVIN u.a. wiesen daraufhin, daß LSD-25 zwar ein Psychotomimetikum, aber kein Schizophrenomimetikum sei und sich die LSD-Psychose in wesentlichen Punkten von der Schizophrenie unterschied. Dieses Argument wurde von HOFFER scharf angegriffen, unter anderem auch mit dem Hinweis, daß dieselben Substanzen, die die LSD-Wirkung blockierten, auch gegen die Schizophrenie wirksam seien. (Phenothiazine, Serpasil, Frenquel.) Er beschrieb weiterhin eine Parallelität der durch LSD und Adrenochrom hervorgerufenen Stoffwechselstörungen mit den bei der Schizophrenie beobachteten (erhöhte Blutzuckerspiegel, Hypothermie, gestörte Leberfunktion, Phosphatretention). Die Frage nach den Zucker- und Leberstoffwechselstörungen bei der Schizophrenie ist so umstritten, daß an dieser Stelle nicht auf sie eingegangen werden kann. Temperatursenkungen gehören nicht regelmäßig in das Bild der Schizophrenie (CAMERON, HOSKINS, MCKENZIE SHATTOCK, HENSCHEL et al.) und die auch von HOAGLAND und STEVENSON beobachtete Phosphatretention dürfte auf unspezifische Faktoren wie Alter, Gewicht und Diät der Patienten zurückzu-

führen sein (LOVEGROVE). Behandlung Schizophrener endlich mit Substanzen, die nach Angaben HOFFERS den Abbau von Adrenochrom zum ungiftigen Leukadrenochrom fördern, den zu Adrenolutin hemmen sollen (Vit. C in hohen Dosen, Nicotinsäure und Glutathion) haben bisher wenig erfolgversprechende Resultate gezeigt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß den Adrenalinabbauprodukten beim Zustandekommen der Schizophrenie bisher kein definitiver Platz angewiesen werden kann. In Anbetracht der großen Bedeutung des Adrenalin sowohl im Stoffwechsel als auch im somatischen Ausdruck psychischer Vorgänge dürfte jedoch das letzte Wort über den Zusammenhang zwischen Psychose und Epinephrinabbau noch nicht gesprochen sein. RINKEL und Mitarbeiter und SZARA, AXELROD und PERLIN versuchen die Genese der Schizophrenie gleichfalls mit einer Anomalie des Adrenalinstoffwechsels in Verbindung zu bringen, ohne daß die Untersuchungen allerdings bisher definitiv verwertbare Resultate zeigten.

g. Bluttransfusionen

Unterstellt man die These, das Blut sei der Träger der schizophrenen Noxe, als richtig, so liegt der Gedanke nahe, die Schizophrenie durch Bluttransfusionen heilen oder zu mindest bessern zu wollen. In der Tat sind auf derartigen Überlegungen basierende Versuche schon sehr alt und reichen weit in das Zeitalter der Humoralpathologie zurück. Unter dem Einfluß der Thesen von Friedrich HOFFMANN applizierte 1667 DENIS in Paris "ein Pfund Kalbsblut" einem tobsüchtigen Patienten intravenös. Es mag für die Bewertung späterer Versuche dieser Art nicht unwesentlich sein, festzuhalten, daß seine Therapie von vollem Erfolg gekrönt war, was ihm das Collegium der Chirurgen an der Universität Paris bestätigte. Georg ENT wiederholte 1667, KLEIN 1680 und ETTMUELLER 1682 das Experiment. Danach wurde diese Form der Therapie wegen ihres fast ausnahmslos letalen Effektes verboten. (PUSCHMANN)

Mit dem Zeitalter der Blutgruppenforschung und dem Optimismus, den die ersten erfolgreichen Bluttransfusionen erweckten, begann man wiederum mit Blutübertragungen bei Geisteskranken zu experimentieren. MILLER berichtete 1916 von guten Erfolgen bei "Gemütsdepressionen", ebenso BOGDANOW 1928. Die ersten systematischen Untersuchungen wurden 1932 von CAPRGRAS & TAQUET und von GOLDBLATT & KRAPEWKIN durchgeführt. Die Erfolge bei diagnostisch sichergestellten Fällen von Dementia Praecox waren ermutigend, wenn auch nicht eindeutig. 1938 unternahm REITER Versuche mit Austauschtransfusionen, die sehr gute Ergebnisse erzielten, obgleich die Besserungen häufig nicht anhielten und das Auftreten von Urticaria, Fieber und Icterus in fast allen Fällen die Annahme nahelegten, die Besserung habe auf der Setzung eines unspezifischen Reizes beruht. Jedoch erzielte auch KIELHOLZ neuerdings schöne Resultate mit fraktionierten Transfusionen, die allerdings durch die Kombination mit Insulinbehandlung in einigen Fällen kein reines Bild ergaben. Die neuesten Untersuchungen von FREEDMAN & GINSBERG sprechen in toto eher gegen als für den Erfolg der Bluttransfusion bei der Schizophrenie. Obgleich in einigen Fällen kurzdauernde Remissionen erzielt wurden, war das therapeutische Resultat im Großen und Ganzen so enttäuschend, daß sich die Untersucher gegen die Fortsetzung solcher Versuche aussprachen.

Interessanterweise zeigten bei allen Untersuchern fast nur Schizophrenien paranoid-halluzinatorischen Gepräges Ansprechbarkeit für die Bluttransfusion - ein Umstand, der mit den theoretischen Überlegungen über die besondere Toxizität des Blutes Hebephrener und Katatonen nicht übereinstimmt.

Summiert man die bisherigen Resultate der Bluttransfusion bei Schizophrenen so sieht man, daß einerseits häufig dort ein therapeutischer Erfolg eintrat, wo aus theoretischen Gründen ein Erfolg nicht zu erwarten war, während andererseits dort kein Effekt eintrat, wo man füglich einen hätte erwarten dürfen. Man wird den Auswertungen dieser theoretisch hochinteressanten Experimente daher mit einer gewissen

Skepsis begegnen müssen, um so mehr, als den in der Literatur beschriebenen erfolgreichen Bemühungen mit Sicherheit eine große Anzahl unerfolgreicher Experimente gegenüberstehen, die keine publizistische Erwähnung gefunden haben.

Endlich sei noch der Versuch einer Kreuztransfusion zwischen einem Gesunden und einem Schizophrenen erwähnt (NICKLIN), bei der sich der Zustand des Volontärs nicht veränderte, der des Kranken aber verschlechterte.

Zusammenfassung und Schlußbemerkung

Einige der neuen Hypothesen über die organische Genese der Schizophrenie wurden dargestellt und in Bezug auf ihre Stellung zum Gesamtbild der naturwissenschaftlich orientierten psychiatrischen Forschung besprochen. Die Arbeit beschränkte sich dabei auf eine kritische Auseinandersetzung anhand der Literatur und verzichtete auf die Darstellung oder Durchführung ergänzender Experimente.

Die Auffassung von PAPEZ, in der Hippocampusformation lokalisierbare anatomische Laesionen beeinflussen die Emotionalität und würden dadurch zum Ausgangspunkt von Geisteskrankheiten und die Hypothese von HEATH und Mitarbeitern, die fehlerhafte Funktion eines in der septalen Riechhirnsphäre lokalisierbaren universellen zentralnervösen Aktivators verursache die Schizophrenie, wurden zur Diskussion gestellt. Die Annahme, das limbische System, resp. das Rhinencephalon bilde ein einheitliches, die Emotionen und das affektive Verhalten regulierendes Zentrum, mußte anhand von Untersuchungen über die Ontogenese, Phylogenese, Cytoarchitektonik, Anatomie und Physiologie dieses Gebietes in Frage gestellt werden. Anhand des bekannten, der Literatur entnommenen Untersuchungsmaterials ließ sich eine funktionelle Einheitlichkeit oder spezifische Funktion des diskutierten Hirnareale nicht beweisen. Anatomische Laesionen im Bereich des Rhinencephalon sind bei der Schizophrenie nicht sicher bekannt. Erkrankungen, die das limbische System mit einbegreifen, haben, mit Ausnahme

der Tumoren des Corpus callosum, keine Tendenz, schizophrenie-ähnliche Symptome hervorzurufen. (Temporallappenepilepsie, Tumoren, Cysten und Agenesie des Septum pellucidum, Agenesie und Lipome des Balkens, Marchiafava-Syndrom, operative, traumatische oder experimentelle Laesionen des Rhinencephalon etc.). Andererseits weisen Erkrankungen, die unter Umständen deutlich schizophreniformes Gepräge aufweisen können, keine besondere Affinität zum limbischen System auf (Progressive Paralyse, epidemische Encephalitis, tuberkulöse Meningitis, chronische Alkoholhalluzinose, Chorea Huntington). Ob den Balkentumoren eine Sonderstellung innerhalb der Hirn-
schwülste überhaupt zukommt, ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen; doch ließ sich anhand klinischer Beobachtungen bei anderen Erkrankungen des Corpus callosum folgern, daß die sogenannte "psychotische Strukturierung" des Balkensyndrom nicht als Folge einer Störung rhinencephaler Funktionen allein erklärt werden kann. Tierversuche haben ebenfalls nicht vermocht, einen Zusammenhang zwischen limbischem System und den Geisteskrankheiten aufzuzeigen. Auch encephalographische Untersuchungen Schizophrener erbrachten keine eindeutigen Resultate : Auf die Möglichkeit, daß sekundäre Phänomene oder Artefakte zur Beobachtung gekommen waren, wurde hingewiesen. Zusammenfassend ließ sich sagen, daß es anhand der bisher erhobenen Befunde nicht statthaft sei, die Schizophrenie als ein "hirnlokales Psychosyndrom des Rhinencephalon" zu bezeichnen.

Untersuchungen über die Aberation des Kupferstoffwechsels und der Ceruloplasminspiegel bei der Schizophrenie wurden zitiert. Die bekannten Kritiken der Insuffizienz der Untersuchungsmethode, der Inkonstanz und der Unspezifität der Befunde wurden zusammengefaßt. Zusammenhänge zwischen psychopathologischen Phänomenen und insuffizienter Ceruloplasminfunktion wurden anhand der Befunde beim Erbkreis der Wilsonschen Pseudosclerose und der Tay-Sachs'schen Idiotie diskutiert. Diese zeigten, daß eine quantitative Ceruloplasmininsuffizienz unter Umständen vollkommen symptomlos bleiben

kann und insbesondere auch die Stressabwehrfunktionen nicht beeinträchtigt. Die Möglichkeit einer qualitativen Ceruloplasminindysfunktion als Ursache der Schizophrenie wurde in Erwägung gezogen. Auf eine solche Möglichkeit verweist die Taraxehypothese. Eindeutige Resultate ließen sich jedoch mit Taraxein bisher nicht erzielen, insbesondere ist der Frage nach einer eventuellen unspezifischen toxischen Wirkung dieser Substanz bisher noch nicht genügend Aufmerksamkeit geschenkt worden. Erfahrungen mit menschlichen Volontären bedürfen noch der Nachuntersuchung und Kontrolle. Die Behauptung, beim Schizophrenen würden infolge fehlerhafter Catecholaminoxidation toxische Intermediaerprodukte des Adrenalin angereichert, ließ sich nicht aufrecht erhalten. Insbesondere die Adrenalinmetaboliten Adrenochrom und Adrenolutin standen in keinem sicheren Zusammenhang mit dem schizophrenen Geschehen.

Die Frage nach der Wirkung schizophrener Toxine auf den Stoffwechsel wurde aufgeworfen. Die Möglichkeit einer elektiven Beeinflussung des Glucose-Stoffwechsels im Sinne eines Anti-Insulineffektes wurde in Erwägung gezogen, doch zeigte sich, daß noch zu wenig Beobachtungen über dieses Phänomen vorlagen, um zu gültigen Schlußfolgerungen zu gelangen. Auch die Hypothese, welche die enzymatische Beeinträchtigung des cerebralen Histaminstoffwechsels zum Gegenstand hat, wurde im Zusammenhang mit den bekannten Beobachtungen über die eigenartige Histamintoleranz Schizophrener diskutiert. Die Frage nach einer eventuellen Veränderung der Blut-Liquorschranken-Permeabilität unter der Einwirkung spezifischer Toxine wurde besprochen und zu den Beobachtungen veränderter Neuraminsäurespiegel im Liquor cerebrospinalis Schizophrener Stellung genommen. Vergleiche mit Befunden bei organischen Erkrankungen zwangen zu dem Schluß, daß es sich um unspezifische Phänomene handle.

Endlich wurden therapeutische Methoden diskutiert, die auf den erwähnten Hypothesen basierten. Keine dieser Behandlungsmethoden (Ceruloplasmininfusion. Nicotinsäurebehandlung,

septale Stimulation, Bluttransfusion, Cingulectomie, Glutathioninfusion etc.) zeitigte bisher überzeugende Resultate. Auf die Ähnlichkeit mit dem Effekt unspezifischer Reizkörpertherapie wurde hingewiesen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eindeutige für die Aetiologie und Pathogenese der Schizophrenie beweisende organische Befunde auch im Rahmen der besprochenen Hypothesen noch nicht erhoben werden konnten. Auf die außerordentliche Erweiterung des psychiatrischen Erfahrungsgutes im Zuge der diskutierten Untersuchungen soll hingewiesen werden.

Referenzen:

A b e l y , P. et G u y o t , P.: An o med. psychol. 93/II: 775 (1935). A b e l y , B., P a s s e k et C o u l e o n : Ann. med. psychol. 90/II (1932) 170. A b o o d , L.G., G i b b s , E., G i b b s , F.A.: Amer.Arch.Neurol. Psychiat. 17:643 (1957). A b o o d , L. and O s t f e l d , A.M.: Proc. Soc.Exp.Biol. 97:(1958) 483. A d a m , J. and M i t c h e l l , R.: J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 20/II:114 (1957). A d e l - s t e i n , L. and C a r t e r , M.G.: Amer.J.Psychiat. 12:317 (1932). A d e y , W.R.: Organisation of the Rhinencephalon; in Reticular Formation of the Brain, Little, Brown & Co., Boston (1957) pp.621.-Ders.: Internat. Rev.Neurobiol. 1:1 (1959). A d e y , W.R. et al.: Brain 79:413 (1956).- Dies.: J.Anat. 92:219 (1958).- Dies.: J.Comp.Neurol.110:173 (1958.)- A g o - s t i n i : Ann.d.manicomio, Perugia 1913, 12, Ref.v.Balduzzi, O. A i v a z i a n , G. and G r i f f i t h , J.: Arch.Gen.Psychiat. 2:17 (1960) - A j e l l o : Ref. von K r a e p e l i n , E., Lehrbuch der Psychiatrie, 8.Aufl. (Barth, Leipzig 1915). - A k e l a i t a s , A.J.: Amer.J.Psychiat. 98:409 (1941). - A k e r f e l d , S.: Science 125:117 (1957). - A l e x a n - d e r , L.: Treatment of Mental Disorders (Saunders, Philadel- phia 1953). - A l l i e r , J. et al.: Ann.med.psychol. 112:13 (1954). - A l p e r s , B.J.: J.nerv.ment.Dis. 84:621 (1936). - A l p e r s , B. and G r a n t , F.: Arch.Neur.Psychiat. 25: 67 (1931). - A l t s c h u l e , M.: Arch.Neur.Psychiat. 67:64 (1952). - A p r i s o n . M. and D r e w , A.: Science 127:758 (1958). - A p r i s o n . M. and G r o s z , H.J. : Arch.Neurol. Psychiat. 79:575 (1958). - A r d u i n i , A. and M o r u z z i , G.: EEG clin.neurophysiol. 5:235 (1953). - A r e s i n . L.: Psychiat.neurol.med.psychol. 11:76 (1959). - A r m i t a g e , G. and M e a g h e r , R. Ztschr.f.d.ges.Neurol.Psychiat. 146: 454 (1933). - A r n o l d , O. und H o f f : Nervenheilk. 6: 129 (1950). - A s c h a f f e n b u r g , G.: Handbuch der Psy- chiatrie (Deutike, Leipzig und Wien 1927). - A s h b y , W.: J.nerv.ment.Dis. 112:425 (1950). - Ders.: in Biology of Mental

Health and Disease, Hoeber, New York 1950. - A n d r e - B a l l i s e a u, G. und B i h a y e, J.: Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat. 77:367 (1956). - A n d r o p, R a t c l i f f e, K a t z e n e l b o g e n, S.: Am.J.med.sci. 206:86 (1943). - A n g e l, C., L e a c h, B.E., M a r t e n s, S., C o h e n, M., F e y g l e y, C.A., H e a t h, R.G.: Arch.Neurol.Psychiat.Chicago 78:500 (1957). - D i e s.: Am.J.Psychiat. 114:683 (1958). - A x e l - r o d, J. and T o m c h i c k: J.Biol.Chem. 233:679 (1958) - A x t r u p, S.: Ann.paediat. 166:259 (1946). - A y a l a, G.: Riv.Pat.nerv. 20:449 (1915). -

B a i l l e y, P. et al.: J.Neurophysiol. 7:51 (1944). - D i e s.: J.Amer.Med.Assoc. 145:365 (1951). - B a k e r, R.C. and G r a v e s, G.L.: Arch.Neurol.Psychiat. 29:1054 (1933). - B a l d i, F.: Neurologica 43:91 (1926). - B a l d u z z i, O.: Arch.Psychiat.Nervenkrankh. 79:1-2;1 (1927). - B a r a k, A.J., H u m d l e r, F.L., S t e v e n s, J.D.: Arch.Neurol.Psychiat. 80:237 (1958). - B a r u k, H.: Rev.Neurol., Juillet 1928. - B a r u k, H. et C a m u s, L.: Presse medicale 41:1588, 1967 (1933). - D i e s.: Presse medicale 49:1056 (1949). - D i e s.: Ann.med.psychol. 92:646, 647, 711 (1934). - D i e s.: Compt.rend.soc.biol. 116:27, 29, 136, 503, 405 (1934). - D i e s.: J.nerv.ment.Dis. 110:218 (1949). - B a r d, P.: Arch.Neurol.Psychiat. 22:230 (1929). - D e r s.: Am.J.Physiol. 84:490 (1928). - D e r s.: Arch.Neurol.Psychiat. 22:230 (1929). - D e r s.: Assoc.Res.Nerv.and Ment.Dis.Proc. 27:362 (1947). - B a r d, P. and M o u n t - c a s t l e, V.R.: Res.Publ.Assoc.nerv.and ment.dis.Proc. 27:362 (1948). - B a r b i z e t, J. and B r i o n, S. siehe unter B o u d i n, G. - L e B e a u, J.: Acta Psychiat.Neurol. 27:305 (1952). - D e r s.: J.Neurol. 11:268 (1954). - B e a u - P r u s s a k, S. und M a c k i e w i c z, S.: Neurol.Polska 18:86 (1935). - B e e v e r: Ref. R o s e - W i l n o, M.: Bumkes Handbuch der Geisteskrankh. XI/7. - B e e v o r: Brain 1902, 291, Ref. B a l d u z z i, O., B e r g e r, H.: Berlin.klin.Wochschr. 15:693 (1903). - D e r s.: Berlin.klin.Wchschr. 16,1:213 (1904). - D e r s.: Monatsschr.Psychiat.Neurol. 16:1.213 (1904). - D e r s.: Münch.med.Wchschr. 86:B 2/33 (1921). - B e r -

g e r , H.: Arch.Psychiat.Neurol. 94:16 (1931). - Ders.: 100:
301 (1933). - Ders.: Arch.Psychiat.Neurol. 105:577 (1937). -
B e r g s m a n , A.: Acta psychiat.scand. 34, Suppl. 133,5
(1959). - B e r k l e y : Am.J.Ment.Sci., Juni 1890, ref. B a l -
d u z z i , O. - B e r l i n e r , B. et al. - Lancet 249:325
(1945). - B e r n s , R.: Med.Diss.Göttingen (1924). - B e v e -
r i d g e : Ref. von H a e f n e r , H.: Fortschritte Neurol.
Psychiat. 25:205 (1957). - B i c k f o r d , R.G. et al.: Proc.
Mayo Clin. 28,135 (1953). - Dies.: Proc.Mayo Clin. 28:181 (1953)-
Dies.: EEG.Clin.Neurophysiol. 4:275 (1952). - B i e l s c h o w s -
k y , L.: J.Psychol.Neurol. 24 1918., Ref. H a l l e r v o r -
d e n in B u m k e : Handbuch d.Geisteskrankheiten, XI,7. -
B i o l o g y of Mental Health and Disease. 27th Conference
of the Milbank Memorial Fund (Hoeber New York 1950). - B l a -
h a , H., G a s t a g e r , H., T s c h a b i s t s c h e r ,
H., W e w a l k a , F.: Wien klin.Wschr. 66:915 (1954). -
B l e u l e r , M.: In B l e u l e r , E.: Lehrbuch d.Psychia-
trie, 9.Aufl. (Springer, Berlin 1955). - Ders.: Dtsch.med.Wo-
chenschr. 27, 1078 (1956). - B o c k h o v e n , J.S., G r e e n -
b l a t t , M., S o l o m o n , H.C.: J.nerv.ment.Dis. 117:55
(1953). - Van B o g a e r t et al.: J.Neur.Psychiat. 27:X.,
779 (1927). - B o g d a n o w : Arb.des staatl.wissensch.Insti-
tuts f.Bluttransfusion, Moskau 1/1928. - B o h r o d , M.: Arch.
Neurol.Psychiat. 47:465 (1942). - B o g o c h , S./ Nature, 180:
197 (1957). - Ders.: J.Amer.chem.soc. 79:3286 (1957). - Ders.:
Virology 4:458 (1957). - Ders.: Am.J.Psychiat. 114:172 (1957).-
Ders.: Arch.Neurol.Psychiat. 78:5 (1957). - Ders.: Arch.Neurol.
Psychiat. 80:221 (1958). - Ders.: Biochem.J. 68:319 (1958). -
B o n d , D.D. et al.: Arch.Neur.Psychiat. 78:143 (1957). -
B o n h o f f , G. und L e w r e n z , H.: Monogr.a.d.ges.Ge-
biet d.Neurol.Psychiat. 77 (1954). - B o n h o e f f e r , K.:
In B u m k e s Handbuch der Geisteskrankheiten. - Ders.: Klin.
Wchschr.Psychiat.: 1446 (1922). - B o s t r o e m , A.: Münch.
Med.Wchschr.: 1615, 1668 (1927). - B o u c h a r d : Sur les
autintoxications, Paris 1882, Ref. J u s c h t s c h e n k o . -
B o u d i n , G., B a r b i z e t , J., B r i o n , S.: Rev.Neu-
rol. 97:433 (1957). - B o u m a n , H.K.: Psychiat.en neurol.

bladen: 517 (1928). - B o v i , A. et M a s c e l l a n i , A.: G.Psychiat.Neuropat. 86:163 (1958). - B o w m a n , K.M.: Am.J. Psychiat. 92:371 (1935). - B r a d y , J.V. and N a u t a , W.J.H.: J.comp.and physiol.psychol. 46:339 (1953) . - B r a t t - g a r d , S. und L i n q v i s t , T.: Acta psychiatr.neurol. scand. 30:423 (1955). - B r a t z : Arch.Psychiat. 9 (1901). - Ders.: Mschr.Psychiat. 47:1920. Ref. S c h o l z : B u m k e : Handb.d.Geisteskrkh., XI/7. - B r e n n e r , W. und B r e y - e r , E.: Z.Kinderheilk. 66:620 (1949). - B r i h a y a , J. und A n d r e - B a l i s a u x , G.: Schw.Arch.Neurol.Psychiat. 77:381 (1956). - B r o d a l , A.: Brain 70:179 (1947). - B r o - m a n , L.: Nature 182:1655 (1958). - B r o w n , I.A.: Liver-Brain Realtionship, Ch.Thomas Publ., Springfield Ill.(1957). - B r u c e , A.: Brain 12:1889, 171. - Ders.: J.Ment.Sci.: 219, 441 (1903). - B r u g i a , R.: Riforma med.1892. - Ders.: Ref. Gaz.Sci.Med.1892/11. - B r u e t s c h , W.: Am.J.Psychiat. 97: 276 (1940). - Ders.: Biology of Mental Health and Disease, Hoeber, New York 1952. - B u m k e , O.: Handbuch der Geistes- krankheiten, Springer, Berlin (1930). - B u m k e , O. und F o e r s t e r , O.: Handbuch der Neurologie, Springer, Berlin (1935). - B u l l e , P. and C o n c h e g u l , L.: J.Clin. Exptl.Psychopath. 18:287 (1957). - B u r i a n , L.: Csl.Psy- chiat. 55:139 (1959). - B u s c a i n o , V.M.: Riv.path.nerv. ment. 34:162 (1929). - Ders.: Proc.I.Internat.Congr.Neuropathol., Rome, Rosenberg and Sellier, Torino 1952. - B u t t l a r - B r e n t a n o , K.: J.Nerv.ment.Dis. 116:646 (1952). - B y - c h o w s k y , C.: Mschr.Psychiat. 58 (1925). - B y k o w , K. und S p e r a n s k y , A.-J. Pawlow 1, 47 (1925) Ref. Seletzky und Gilula. -

C a h a n e , M. et C a h a n e , T.: Ann.med.-psychol. 97:214 (1939). - C a m e r o n , J. and N i c h o l l s , A.: Canad.J. Med.Ass. 11:448 (1921). - C a m e r o n , J.L.: Arch.Neurol.Psy- chiat. 32:704 (1934). - C a p g r a s et T a q u e t: Rev.neu- rol. 1932, I/3. - C a r m i c h a e l , H.T. and L i n d e r , F.E.: J.nerv.ment.Dis. 82:125 (1935). - C a r p e n t e r , M.: Neurology 4:200 (1954). - C a r t w r i g h t , G.E. et al.:

Blood 3:501 (1948). - C a z z a t o , G.: Acta neurol. 13:443 (1958). - C e n i , C.: Ref. Zbl.Nervenheilk. 21:819 (1902). - C h a m b e r l a i n , G.H. and R u s s e l , J.G.: J.ment. Sci. 98:654 (1952). - Dies.: EEG clin.Neurophysiol. 5:169 (1953) C h u s i d , J.G. and G u t i e r r e z - M a h o n e y , C.G.: J.Neurosurg. 11:251 (1954). - C l a u d e , H. et al.: Ann.med.-psychol. 90:617 (1932). - Dies.: Compt.rend.soc.biol. 130:531 (1939). - C o h n , R.: J.nerv.ment.Dis. 104:351 (1946). - C o l l o n y , H.S. and W i l l i s , S.E.: Amer.J.Psychiat. 113: 163 (1956). - C o l u m b i a - G r e y s t o n e Group: Partial Ablation of the Frontal Cortex: M e t t l e r Ed., Blakiston, New York (1952). - C o n r a d t und S c h e i b : Dtsch.med. Wchschr. 604 (1953). - C o n s t a n t i n i : Riv.Pat.nerv. ment.: 748 (1913) Ref. Balduzzi, O. - C o o p e r , A. et al.: J.clin.invest. 29:61 (1959). - C o r d s , R.: Klin.Mbl.Augenheilk. 76:125 (1926). - C o r r i o l , J. and B e r t , J.: Ann.med.-psychol. 5:1 (1950). - C r a g g , B. and H a m l i n , L.: J.Anat. 90:591 (1956). - Dies.: J.Physiol. 135:460 (1957). - C r a n e , G.E.: Amer.J.Psychiat. 112:494 (1956). - de C r i n i s , M.: J.Psychol.Neurol. 37:443 (1928). - C u m i n g s , J.: Proc.II.Int.Congr.Neuropath. 1955. - Ders.: J.Clin.pathol. 8:69 (1955). - Ders.: I.Congr.Intern.Sci.Neurol. 1957. - Ders.: Heavy Metals and the Brain, Blackwell, Oxford (1959). -

D a n d y , W.E.: Arch.Neurol.Psychiat. 25:44 (1931). - Ders.: Arch.Surg. 33:19 (1936). - D a u b e , H.: Nervenarzt 15:20 (1942). - D a v i s , P.A.: Amer.J.Psychiat. 96:851 (1940). - Ders.: J.Neurophysiol. 4:108 (1941). - Ders.: Amer.J.Psychiat. 99:210 (1942). - D a v i s , P.A. and D a v i s , H.: Amer. J.Psychiat 95:1 (1939). - D a v i s o n , Ch. et al.: Arch.Neurol.Psychiat. 27:906 (1932). - D e l a y , J., B r i o n , S. et al.: Encephale 48:281 (1959). - D e l a y , J. et T h u l l i e r : Semaine Hosp. Paris, 32:3187 (1956). - D e k a b a n , J.: Amer.J.Ment.Defic. 63:428 (1958). - D e l l , P.: J.Physiol. Path.gen. 44:471 (1952). - D e n b e r , H.C.B., M e r l i a s , S., H u n t e r , W.: J.nerv.ment.Dis. 87:120 (1954). - D i d e , M. et A u j a l e n , P.: Compt.rend.soc.biol. 116:422 (1934). -

D i d e , M. et S a c q u e p e e : Dp.Soc.de neurol.de Paris 1905. Ref.Neurol.Zbl.1905:1086. - Dies.: Rev.neurol. 16 (1905). - D i e f e n d o r f , A.R.: Neurographs 1908:128. - D i e f e n d o r f , A.R. and B o l t o n : J.ment.Sci.1905-1906. Ref. Elsaesser, K.H.: Psychose und Basaler Hirnprozess, Marhold, Halle 1950. - D i m i t r i et V i c t o r i a : Semena med.: 1:1897 (1934). - D o b b i n g , J.: Guy's Hosp.Rep. 27:105 (1956). - D o g a n , S., K e l l e r , M., P e r s i c , N.: Acta med.Jugoslaw. 9:60 (1955). - D o w b e n , R.: Quart.Bull. Northwest.Univ.Med.Sch. 33:15 (1959). - D u r a n d , P. et B r u s a , A.: Minerva pediat, Torino 5:1148 (1953). - D u s s e r de B a r e n n e , J.G. and M c C u l l o c h , W.S.: Neurophysiol. 1:364 (1938). -

E a s t e r d a y , O.D. et al.: Arch.Psychiat.Neurol. 68:48 (1952). - E a t o n , M. and M u n t z , H.: Amer.J.Psychiat. 104:315 (1947). - E b o u g h , F.: J.A.M.A. 1955:832. - E d e l b a c h e r , S.: Lehrbuch der psychologischen Chemie, 7.Aufl., de Gruyter, Berlin 1941. - E d e l s t e i n , F. et al.: J.ment. Sci. 105:511 (1959). - E d i s e n , C.B.: Dis.Nerv.Syst. 17:77 (1956). - E d s t r o e m , R.: Acta Psychiat.Scand. 33:403 (1958). - E h r e n t e i l , O.F.: Arch.Neurol.Psychiat. 77:178 (1957). - Ders.: Arch.Neurol.Psychiat. 76:529 (1956). - E l l i n g s o n , R.J.: Amer.J.Psychiat. 110:263 (1954). - E l m a d j a n , F. et al.: Fed.Proc. 15:37 (1956). - Dies.: J. Clin.Endocrin. 17:608 (1957). - E l s a e s s e r , K.H.: Psychose und basaler Hirnprozess. Marhold, Halle (1950). - E n t r e s , J.L.: Z.Neurol. 98:497 (1925). - E p p i n g e r , H.O.: Wien.klin.Wchschr. 53:372 (1940). - E r m a l a , P. und L a u r i , A.: Acta psychiat.Scand.Supp. 60:136 (1951). - E r n s t , P.: Mißbildungen des Nervensystem, Fischer, Jena 1909. - E t h e l b e r g , S.: Brain 73:499 (1950). - v. E u l e r , U.S.: Acta physiol.scand. 19:85 (1949). - E w a l d , G.: Bei Bumke, Handb.Nervenkr.VII/3,83. -

F a n t o n i : Ref. Liepmann: Mschr. Psychiat. Neurol. 31:6 (1912). - F a t t o v i c h , G.: Rass. studi. Psychiat. 43:653 (1954). - Ders.: Osped. Psichiat. 22:109 (1954.) - Ders.: Cervello 34:379 (1958). - F a u s t , C.: Arch. Psychiat. Z. Nervenhe. 78:193 (1955). - F e d e r o f f , S.: Anat. Record. 121:394 (1955). Ders.: J. Lab. clin. Med. 48:55 (1956). - Ders.: Texas Repts. Biol. Med. 16:32 (1958). - F e d e r o f f , S. and C o o k , B.: Proc. Canad. Fed. Biol. Soc. 1958:11. - F e d e r o f f , S. and H o f f e r , A.: J. Nerv. ment. Dis. 124:396 (1956). - F e l d , M. et G r u n e r , J.: Presse med. 65:329 (1957). - F e r r a r o , A.: Am. J. Psychiat. 13:883 (1934). - Ders.: Schw. Arch. Neurol. Psychiat. 59:41 (1947). - Ders.: J. Neuropath. exp. Neurol. 10:104 (1951). - F e r r i e r : Ref. Lafora u. Prados. - F e u c h t w a n g e r : Ref. Haefner, Fortschr. Neurol. Psychiat. 25:205 (1957). - F i s c h e r , R.: Science 120:505 (1954). - Ders.: Science 118:409 (1953). - Ders.: Canad. Med. Assoc. J. 74:461 (1956). - F i s c h l e r : Ref. Jahn und Greving. - F l e c k , U.: Z. Neurol. 1924:92. - F l e m i n g , G.W.: J. ment. Sci. 88:282 (1942). - Ders.: J. ment. Sci. 90:486 (1944). - F o l t z , E. and W h i t e , Jr. L.: J. Neuros. 14:656 (1957). - F o e r s t e r , O.: Mschr. Psychiat. 54:215 (1923). - F r a u c h i n g e r , E. und F r a n k h a u s e r , R.: Vergleichende Pathologie des Menschen und Tieres, Springer, Berlin 1957. - F r a n k l i n , E.C. and B a u m a n , A.: Amer. J. Med. 15:450 (1953). - F r e e d m a n , A.M. and G i n s b e r g , V.: J. nerv. ment. Dis. 126:294 (1958). - F r e e d m a n , D.A. et al.: Amer. J. Psychiat. 112/11: (1956). - F r e e m a n , H. and L o o n e y , J.: Arch. Neurol. Psychiat. 32:554 (1934). - F r e e m a n , W.: Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., Vol. V., P. 382, Hoeber, New York 1928. (Schizophrenia* Dementia Praecox). - F r e e m a n , W. and S o n a r : J. nerv. ment. Dis. 116:456 (1952). - F r e e m a n , W. and W a t t s , J.W.: Med. Ann. District of Columbia 6:1 (1937). - Dies.: Dis. Nerv. Syst. 3 (1942). - Dies.: Psychosurgery, Ch. Thomas Publ., Springfield Ill. 1942. - Dies.: Am. J. med. Sci. 211:1 (1946). - Dies.: Arch. Neurol. Psychiat. 58:417 (1947). - Dies.: Dig. Neurol. Psychiat. 16:62 (1948). - F r e n c h , L.A.: Minnes. Med. 41:373 (1958). - F r e n c h , J.D. and B u c y , P.C.:

- J.Neurosurg. 5:433 (1948). - F r i e d l a e n d e r and
D e g r a d i : Psychiat.Quart. 23:444 (1949). - F r o h m a n ,
C.E. et al.: Arch.Neurol.Psychiat. 79:730 (1958). - F u l t o n ,
J.F.: Physiologie des lobes frontaux etc. (Masson, Paris 1953).-
Ders.: Frontal Lobotomy etc. (Chapman Hall, London 1951). -
Ders.: in "The Frontal Lobes" (William & Wilkens, Baltimore
1948). - Ders.: Quart.Bullt.Northwest.med.School 28:10 (1954).-
F u e n f g e l d , E.: Mschr.Psychiat.Neurol. 63:1 (1927). -
- G a l a n t , J.S.: Münch.Med.Wschr. 81:753 (1934). - G a m -
p e r , E. und K r a l , A.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 141:689
(1932). - Dies.: Z.ges.Neur.Psychiat. 140:789 (1932). - Dies.:
Z.ges.Neur.Psychiat. 146:567 (1933). - Dies.: Z.ges.Neurol.
Psychiat. 150:252 (1934). - Dies.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 153:
258 (1935). - Dies.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 159:697 (1937). -
Dies.: Arch.Psychiat. 97:678 (1932). - G a m p e r , E.: Z.ner-
venh. 102:122 (1928). - G a r b , S., T i w a r i , N.M.,
C h a p m a n , L.E.: Amer.J.Psychiat. 113:740 (1957). - G a u -
t a u t , H.: EEG clin.Neurophysiol. 2:249 (1950). - G a u -
t a u t , H., F e r r e r , S., C a s t e l l s , C.: Conf.Neu-
rol. 13:102 (1953). - G a u t a u t , H., H u n t e r , J.: EEG
clin.Neurophysiol. 2:263 (1950). -Van G e h u c h t e n , P.
et D e r e y m a c h e r , A.: Schw.Arch.Neurol.Psychiat. 77:
441 (1956). - G e r a r d , R. et al.: Arch.Psychiat.Neurol.
36:675 (1936). - G e r h a r t z , H.: Neurol.Zbl. 23:835 (1904).
G h e n t , L. and F r e n c h m a n , A.M.: Amer.J.Psychiat.
115:465 (1958). - G i a n e l l i : Policlinico Med. 1897. Ref.
Balduzzi, O. - G i b b s , A.: J.Nevropath.i.Psikhiat. 4:53
(1931). - G i b b s , F.A.: Blood Tests in Mental Illness, Brain
Res.Found., (Chikago 1957). - G i b b s , F.A. and G i b b s ,
E.L.: Neurology 1:136 (1951). - G i b b s , F.A., G i b b s ,
E.L., L e n n o x , W.G.: Amer.J.Psychiat. 95:225 (1938). -
Dies.: Arch.Neurol.Psychiat. 50:111 (1943). - Dies.: Arch.Neu-
rol.Psychiat. 32:257 (1934). - G i e s e : Arch.Psychiat. 23:
961 (1892). - G l a s e r , G.H.: Psychosom.med. 17:337 (1955).-
G l a u b i t z , E.: Nervenarzt 24:350 (1953). - G l e e s , P.,
C o l e , J. et al.: J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 13:178 (1950).-

G l e e s , P. und G r i f f i t h : Mschr.Psychiat.Neurol. 123:193 (1952). - G o l d b l a t t , H. und K r a p e w - k i n , A.: Psychiat.Neurol.Wschr. 34:638 (1932). - Dies.: Ann. med.-psychol. 91:280 (1933). - G o l d e n s o h n , L.: J.nerv. ment.Dis. 93:567 (1941). - G o l d n e r , M.G. and R i c k e t t s , H.T.: Arch.Neurol.Psychiat. 48:552 (1942). - G o l d s t e i n , K.: J.Psychol.17:187 (1944). - Ders.: J.nerv.ment.Dis. 93:110 (1949). - G o o s z e n , J. and D o n k e r , J.: Acta Aller- gica 10:149 (1956). - G o t t f r i e d , S. and W i l l n e r , H.: Arch.Neurol.Psychiat. 62:809 (1949). - G o t t l i e b , J.S. and L i n d n e r , F.E.: Arch.Neurol.Psychiat. 33:775 (1935). - G r e e n , J.D.: The Rhinencephalon.In Reticular Formation of the Brain (Little, Brown & Co., Boston 1957). - G r e e n , J.D. and A d e y , W.R.: EEG clin.Neurophysiol. 8:245 (1956). - G r e e n , J.D. and A r d u i n i , A.A.: J.Neurophysiol. 17: 245, 533 (1954). - G r e e n , J.D. et al.: J.Neurosurg. 8:157 (1951). - G r e e n b l a t t , M.: Amer.J.Psychiat. 101:82 (1944). - G r e e n b l a t t , M., R i n k e l , M., S o l o - m o n , H.: Amer.J.Psychiat. 105:673 (1949). - G r e e n - b l a t t , M. et al.: Amer.J.Psychiat. 101:82 (1944). - G r e - v i n g , H.: Z.Nervenheilk. 135:260 (1935). - Ders.: Nervenarzt 14:395 (1941). - G r o s z , H. und K a l t e n b a c h , E.: Wien.Z.Nervenheilk. 15:91 (1958). - G r u h l e - R a n k e : Ref.Hechst: Arch.f.Psychiat. 102:25 (1934). - G r u e n t h a l , E.: Mschr.Psychiat.Neurol. 113:1 (1947). - Ders.: Mschr.Psychiat. Neurol. 119:361 (1950). - G u d d e n : Arch.Psychiat. 29:1022 (1897). - G u i l m o t , P.: Acta Neurol.Psychiat.Belg. 52:81 (1952). - G u r e v i c , M.: Zbl.Neurol.Psychiat. 47:104 (1927). - G u t m a n , : Arch.Neurol.Psychiat. 25:440 (1931). - G u t t - m a n , L. und K i r s c h b a u m , W.: Z.Neurol. 121:590 (1929). - G y s i n , W.M. and C o o k e , E.T.: Dis.nerv. Syst. 11:305 (1950). -

H a d j e w , D. und G a n c e v , S.: Zbl.allg.Path.pathol. Anat. 98:379 (1958). - H a e f n e r , H.: Fortschr.Neurol.Psy- chiat. 25:205 (1957). - H a l l , G.E. et al.: Amer.J.Psychiat. 95:526 (1938). - H a l l e r v o r d e n , J.: In Bumke: Hand- buch der Geisteskrankheiten XI/7, P.996 (Springer, Berlin 1930). -

Ders.: Zbl.Neurol. 33:1923. - H a r d e r , A.: Schw.med. Wchschr.1947, 982. - H a r r i s , G.W., J a c o b s o n , K a h l s o n : Ciba Colloquia Endocrin. 4:186 (1952). - H a r r i s , M.M.: Arch.Neurol.Psychiat. 48:761 (1942). - H a r r i s , W.H. and B e a u c h a m p . J.A.: Yale J. Biol.Med. 29/2:117 (1956). - H a r t m a n , F.: Mschr.Psychiat. 21:97, 248 (1907). - H a r t m a n n , F. und T r e n d e l e n b u r g , W.: Zbl.Neurol.Psychiat. 47:149 (1927). - H a u e n s c h i l d : Münch.Med.Wschr. 57:462 (1910). - H a u p t m a n n : Nervenarzt 5:533 (1932). - H a u s c h i l d : Lehrbuch der Pharmakologie (Thieme, Leipzig 1958). - H e a t h , R.G.: Psychsom.med. 17:335 (1955). - Ders.: Internat.Rev.Neurobiol. 1:299 (1959). - H e a t h , R.G. et al.: Studies in Schizophrenie (Harvard University Press, Cambridge Mass. 1954). - Dies.: Am.J.Psychiat. 114:14 (1957). - Dies.: Amer.J.Psychiat. 114:683, 917 (1958). - Dies.: In Schizophrenia, Auerback Ed. (Ronald Press, New York 1959). - H e c h s t , B.: Arch.Psychiat. 102:25 (1934). - H e i l m e y e r , J., K e i d e r l i n g , W., S t u e w e , G.: Kupfer und Eisen als körperliche Wirkstoffe (Fischer, Jena 1941). - H e l l e r , A., H a r v e y , H u n t , H., R o t h , L.: Science 131:663 (1960). - H e m p h i l l , R.E. and R e i s s , M.: Proc. Roy.Soc.Med. 41:13 (1948). - H e n s c h e l , A., B r o s z e k , J., K e y s , A.: J.appl.Physiol. 4:340 (1951). - H e p p n e r , F.: Wien.med.Wschr. 107:719 (1957). - H e r m a n , G. und H e r r n h e i s e r , G.: Z.Neurol. 96:730 (1925). - H e r r i c k , C.J.: Proc.Nat.Acad.Sci. 19:7 (1933). - H e r z , E. and D r e w , A.: Arch.Neurol.Psychiat. 63:843 (1950). - H e r z , E. und W e i c h b r o d t , R.: D.med. Wschr. 50:1210 (1924). - H e u y e r , G. et al.: Rev.Neurol. 86:704 (1952). - Dies.: Rev.Neurol. 89:165 (1953). - H e y g s t e r , H.: Die psychische Symptomatologie bei Stirnhirnläsionen (Hirzel, Leipzig 1948). - Ders.: Psych.Neurol.med.Psychol. 1:114 (1949). - H i l l , D.: Folia psychiat.Amst., Congres Nr. 3 (1948). - Ders.: Proc. 1st World Congr.Psychiat. 3:1950. - Ders.: EEG.Clin.Neurophysiol. 4:419 (1952). - Ders.: in Schizophrenia, Somatic Aspects, Rechter Ed. (Pergamon 1957). -

H i l l , D. and R o w n t r e e , D.: EEG clin.Neurophysiol. 1:117 (1949). - H i l l , D., R o e , P., T h e o b a l d , J.: J.ment.Sci. 97:111 (1951). - Dies.: J.ment.Sci. 103:18 (1957). - H i n m a n , J.W.: Ref.Heath: Internat.Rev.Neurobiol. 1.(1959).- H i n r i c h s , V.: Arch.Psychiat. 89:57 (1930). - H o a g - l a n d , H.: J.nerv.ment.Dis. 126:211 (1958). - H o a g l a n d , H., P i n c u s , E l m a d j a n , F.: Arch.Neurol.Psychiat. 69: 470 (1953). - H o c h , E.: Schw.Archiv Neurol.Psychiat. 60:177 (1947). - Ders.: Schw.Arch.Neurol.Psychiat. 64:119 (1949). - H o c h , P.H.: in "Biology of Mental Health and Disease" (Hoeber, N.Y. 1950). - H o c h , P.H. and K u b i s , J.: Amer.J. Psychiat. 98:404 (1941). - H o e n i g , J. und L e i b e r - m a n , D.M.: J.Neurol. 16:30 (1953). - H o f f e r , A. et al.: "Tranquilizing Drugs", Himwich Ed. (Amer.Ass.Adv.Sci., Washington 1957). - Dies.: "Hormones, Brain Function and Behaviour", Hoagland Ed.(Academic Press, New York 1957). - Dies.: "Psychotropic Drugs" (Garattini Ed.Elsevier Publ., New York 1957). - Dies.: J.clin.exp.Psychopath. 18:27 (1957). - Dies.: Amer.J. Psychiat. 114:752 (1958). - Dies.: "Mode of Action of Ergot Hallucinogens" (Brain Res.Found., New York 1958). - Dies.: J.ment.Sci. 100:29 (1954). - Dies.:Arch.Neurol.Psychiat. 77:437 (1957). - Dies.: J.clin.exper.Psychopathol. 13:131 (1957). - Dies.: Soc.Biol.Psychiat.Meeting, Chicago Ill.,1956. - Dies.: Rept.on Dept.of Natl.Health and Welf., Mental Health Grant 1948-1955, No. 607-5-165. - Dies.: J.nerv.ment.Dis. 128:18 (1959). - Dies.: Quart.J.Alcohol. 20/4:750 (1959). - Dies.: J.clin.exper. Psychopath. 20:125 (1959). - H o f s t a e t t e r , L.E., S m o l i k and B u s c h : Arch.Neurol.Psychiat. 33:125 (1945). - H o l m b e r g , C.G. and L a u r e l l , C.B.: Acta chem.scand. 1:944 (1947). - Dies.: Acta chem.scand. 2:550 (1948). - Dies.: Scand.J.Clin and Lab.Invest. 3:103 (1951). - H o l m e s , G.: Lancet 1:408 (1931). - H o l t , E.K. and T e d e s c h i , C.: J.Neuropathol.experiment.Neurol. 2:306 (1943). - H o o d et al.: Acta med.Scand. 140:374 (1951). - H o r w i t t , M.K. et al.: Arch.Neurol.Psychiat. 78:275 (1957). - H o s k i n , R.G.: Biology of Schizophrenia (Norton, New York 1946). - H o e s s l i n , C. und A l z h e i m e r ,

T.: Z.ges.Neurol. 8:183 (1912). - H u d d l e s o n : Z.ges. Neurol.Psychiat. 113:177 (1928). - H u g h e s , R. et al.: Arch.Neurol.Psychiat. 74:253 (1955). - Dies.: Arch.Neurol. Psychiat. 74:259 (1955). - H u k u d a , M.: J.Kumamoto Med. Soc. 12:1439, 1457 (1936). - H u l l a y , J.: Acta med. 7: 295 (1954). - Ders.: Acta med.Acad.Sci.Hung. 11:159 (1957). - H u l e t t : Med.J.and Record, Jan.1928. - H u n s p e r g e r , R.W.: Helvet.physiol.u.pharmacol.acta 14:70 (1956). - Ders.: Neuro-Chirurgie 5: / 2:207 (1959). - H u n t , H.F.: Ann.N.Y. acad.Sci. 67:712 (1957). - H u n t e r , J. and J a s p e r , H.: EEG clin.Neurophysiol. 1:113 (1949). - H u n t e r , R.: Lancet 1952, 960. - H u r s t , L.A.: J.Nerv.ment.Dis. 115:95 (1952). - H u s l e r : Ref.Scholz in Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten, XI/7. - H y n d m a n , O.R. and P e n - f i e l d , W.: Arch.Neurol.Psychiat. 37:1251 (1937). -

I n s o l a t o : Alcoholismo chronico, Milano 1922. - I r o n - s i d e , R. and G u t t m a c k e r , M.: Brain 52/3:442 (1929). - I r s i g l e r , F.J.: Med.Proc. 3:359 (1957). -

J a c k s o n , S.L.: Brit.med.J. 743:5047 (1957). - J a c k o - b o w s k y , B.: Acta Psychiat.Neurol. 11:673 (1936). - J a h n , D. und G r e v i n g , H.: Klin.Wschr. 2:2116 (1931). - Dies.: D.Arch.klin.Med. 177:121 (1935). - Dies.: Z.Nervenh. 135:245 (1935). - Dies.: Arch.Psychiat. 105:105 (1936). - J a h n e l , F.: Z.Neurol. 76:166 (1922). - J a k o b , A.: Z.Neurol. 54:117 (1920). - Ders.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 101:227 (1926). - J a k o b , C. und P e d a c e , E.A.: Rev.Assoc.med.Argent. 52:326 (1938). - J a s p e r , H.: EEG.clin.Neurophysiol. 1:405 (1949). - J a s p e r , H. und F o r t u y n , J.D.: Res.Publ. Ass.nerv.ment.Dis. 26:272 (1947). - Dies.: EEG.clin.Neurophysiol. 1:113 (1949). - J a s p e r , H., F i t z p a t r i k and S o l o m o n : Amer.J.Psychiat. 95:835 (1939). - J e c - q u i e r , M. und W i l d i , E.: Schw.Arch.Neurol.Psychiat. 77:393 (1956). - J o h n s t o n , J.B.: J.Comp.Neurol. 23:371 (1913). - Ders.: J.Comp.Neurol. 35:337 (1923). - J o s e p h y , H.: In Bumke: Handbuch d.Geisteskr., XI/7, pp.763. (Springer

Berlin 1930). - De J o n g , H.H.: Experimental Catatonia (Baltimore 1945). - J o d r e y , L. and S m i t h , J.: Amer. J.Psychiat. 115:801 (1959). - J o r d a n and M e r r i t t : New England J.med. 255:468 (1956). - J u n g , R.: Arch.Psychiat.Nervenhe. 1:109 (1938). - J u s c h t s c h e n k o , A.J.: Das Wesen der Geisteskrankheiten (Berlin 1914). -

K a a d e , B.R.: Acta physiol.scand. 24, Suppl.83:1951. - K a l i n o w s k y , L. und H o c h , P.: Shock Treatment in Psychiatry, 2nd Ed. (Grune & Stratton, New York 1952). - K a l u s , F.: Psychiat.Neurol.med.Psychol. 2:109 (1950). - K a s t a n , M.: Arch.Psychiat.Nervenhe. 78:637 (1926). - K a t z e n e l b o g e n , S.: J.Neurol.Psychopathol. 16:670 (1935). - Ders.: The Cerebrospinal Fluid and its Relation to the Blood. John Hopkins Press, Baltimore 1935. - K a t z e n e l b o g e n , S. and G o l d s m i t h : Amer.J.Psychiat. 11:9 (1931). - Dies.: Amer.J.Psychiat. 10:1045 (1931). - K a t z e n e l b o g e n and S n y d e r : J.Biol.Chem. 150:162 (1943). - K a u t z k y , R.: Z.Anat. 106:447 (1936). - K e h l und M o l i n a : Ref.Ciba Found.Coll.Endocrin. 4:193 (1952). - K e h r e r , A.: Ref.Weygandt-Grühle, Lehrbuch der Nerven- und Geisteskrankheiten (1952). - Ders.: D.Zschr.Nervenheilk. 83:201 (1925). - K e i l l i n , D. und M a n n , T.: Proc.Soc. Roy.Biol. 125:187 (1938). - K e m a l i , D. und B u s c a i n o , V.M.: Acta Neurol. 13:1179 (1957). - K e n n a r d , M.A.: J.nerv.ment.Dis. 124:103 (1956). - Dies.: Yale.J.Biol.Med. 28 342 (1955/56). - Dies.: J.Nerv.ment.Dis. 121:34 (1955). - K e n n a r d and L e v y , S.: J.Nerv.ment.Dis. 116:413 (1952). - K e n n a r d , M.A. and S c h w a r t z m a n : J.nerv.ment.Dis. 124:8 (1956). - K e n n a r d , M.A. and W a t t s , J.: J.nerv.ment.Dis. 79:159 (1934). - K e t y , S.S.: 3rd Internat.Symp.Atlantic City, 25.-29.Aug.(1958). - Ders.: Science129:1528 (1959). - Ders.: Science130:3362 (1959). - K i e l h o l z , P.: Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat 63:230 (1949). - K i e r s c h , Th.A.: Zbl.Neurol. 131:192 (1955). - K i k u c h i , J. and O s a n a i , Y.: Tohoku Med.J. 56:123 (1957). - K i l l a m , K.F.: J.Pharmacol.exp.Therap. 119:263. -

K i n g , F.A. and M e y e r , P.M.: Science 128:655 (1958). -
K i n g , L.S.: Proc.Ass.Res.nerv.ment.Dis.: 18:150 (1938). -
K i n g , L.S. and B r u n s o n : Amer.J.Pathol. 34:631
(1958). - K i r s c h b a u m , W.R.: J.neuropath.exper.Neurol.
6:78 (1947). - K i r s c h b a u m , W. and H e i l b r ü n n ,
G.: Arch.Neurol.Psychiat. 51:155 (1944). - K i s k e r , G.W.:
Psychiat.Quart. 43 (1944). - Ders.: Psychosom.Med. 6:146
(1944). - Ders.: Am.J.Psychiat. 100:80 (1943). - Ders.: Arch.
Neurol.Psychiat. 50:691 (1946). - Ders.: J.nerv.ment.Dis. 99:
343 (1945). - K l a g e s , W.: Arch.Psychiat.Nervenkr. 191:365
(1954). - Ders.: Arch.Psychiat.Nervenkr. 191:508 (1954). - Ders.:
Arch.Psychiat.Nervenkr. 193:243 (1955). - Ders.: Arch.Psychiat.
Nervenkr. 194:243 (1955). - K l e i n e , W.: Zbl.ges.Neurol.
Psychiat. 33:139 (1923). - K l e i s t , K.: J.ment.Sci. 106:
246 (1960). - Ders.: Ref. bei Bumke und Foerster: Handbuch der
Neurologie. - K l i p p e l et L ' h e r m i t t e , J.:
Jahresber.Neurol.Psychiat. 8:1092 (1904). - Dies.: Neurol.Zbl.
1906:735. - K l u e v e r , H. and B u c y , P.: Arch.Neurol.
Psychiat. 42:979 (1939). - K o e l l i k e r , A.: Handbuch
der Gewebelehre des Menschen II (1896). - K o p e s z y n s -
k y : Compt.Rend.Soc.Neurol.Psychiat.Warsovie (2.XII.1911) Ref.
Balduzzi, O. - K o r a n y i , A.: Pfluegers Arch. 47:35
(1890). - K o s h t o j a n s , Ch.S. et al.: C.R.Acad.Sci.U.
R.SS: 49:381 (1945). - K o e t t g e n : Klinische Katatonie
bei Erkrankungen d. Schädelinnenraumes. Diss.Zürich 1899. -
K r a i n s k y , N.W.: Neurol.Zbl. 16:697 (1897). -
K r e t s c h m a r , E.: Arch.Psychiat.Nervenkr. 182:482
(1949). - K r i s c h e k , J.: Z.Nervenh. 174:597 (1956). -
K u f s : Arch.Psychiat. 96:1943 - K u n d r a t : Ref.Ernst,
P.: Mißbildungen des Nervensystem (1909). - K w i a t o w s -
k y , H.: J.Physiol. 102:32 (1943). -

L a c h m u n d , H.: Psych.Neurol.Wschr. 13:139 (1911). -
L a f o r a , G. und P r a d o s , M.: Z.ges.Neurol.Psychiat.
84:617 (1928). - L a h e y , M.E. et al.: J.clin.Invest. 32:
329 (1953). - L a i g n e l - L a v a s t i n e : Encephale
1914 Ref. Balduzzi, O. - L a i g n e l - L a v a s t i n e

et L e v y - V a l e n s i , J.: Encephale 410 (1914). Ref. Balduzzi. - De L a n g e , C.: J.nerv.ment.Dis. 62:449 (1925). - Ders.: Ann.Pediat. 156:201 (1940). - L a n g e l u e d d e k e , A.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 149:499 (1934). - L a n n o i s : Rev.Neurol. 876 (1903). - L a s k o w k a , D.: Neurol.Neurochir.Psychiat.Pol. 7:859 (1957). - L a z e l l , E.W. and P r i n c e , L.H.: U.S.Veter.Bur.Med.Bulletin 5:40 (1929). - L e a c h , B.E. and H e a t h , R.G.: Arch.Neurol.Psychiat. 76:635 (1956). - Dies.: Arch.Neurol.Psychiat. 76:444 (1956). - L e G r a n d , A.: and A n e e , P.: Ann.med.psychol. 97: 306 (1939). - Dies.: Comp.t.rend.Soc.Biol. 128:1139 (1938). - L e c h n e r , H.: Wien.Z.Nervenheilk, 15:183 (1958). - Ders.: Wien.Z.Nervenheilk, 16:281 (1958). - L e g r a i n and F a s s o n : Bull.Soc.Clin.med.ment. 19:2:63 (1913) Ref. Balduzzi. - L e g r a i n et M a r n i e r : Bull. soc.clin.med.ment.Avril (1910) Ref. Balduzzi - L e G r a s : Troubles Psychiques de la meningitie tuberculeuse, These de Paris (1910). - L e h m a n n - G r u b e , F.: Tuberkulose-arzt (1956). - L e h m a n n , H.E. und K r a l , V.A.: Arch. Neurol.Psychiat. 65:326 (1951). - L e h o s z k y , T.v.: Arch.Psychiat. 80:260 (1927). - Ders.: Arch.Psychiat. 86:442 (1929). - L e i c h t e n s t e i n : D.med.Wschr., 1128, ref. Balduzzi. - L e i b e r m a n , D. and H o e n i g , J.: J. Neurol. 16:30 (1953). - L e m b e r g , R. and L e g g e , J.W.: New York Interscience 1949. Ref. Cumings. - L e m e r e , F.: Psychiat.Quart. 13:5 (1939). - L e r c h e n t h a l , M.v.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 107:51 (1927). - L e v y - V a l e n s y , J.: These de Paris (1910). - L e y s e r , E.: Z.Neurol. 99:424 (1925). - L i b e r s o n , W. and A k e r t , K.: EEG.clin.Neurophysiol. 7:211 (1955). - L i b e r s o n , W.T. and C a d h i l a c , C.: EEG.clin.Neurophysiol. 5:320 (1953). - Dies.: EEG.clin.Neurophysiol. 3:1 (1951). - L i e f , H.I.: Arch.Psychiat. 78:624 (1957). - L i n g j a r d e , O.: Norsk.Mag.Laegevidensk. 98:1267 (1937). - L i p p m a n n , H.: Arch.Neurol.Psychiat. 43:1193 (1908). - L j u n g b e r g , E.: Acta Psychiat.Neurol.Scand.Supp. 47:1742 (1947). - L o e w e , S.: Z.Neurol.Psychiat. 7:73 (1911). - Ders.: Z.Ges.Neurol.

Psychiat. 7:1 (1911). - L o n g e t : Anatomie & Physiologie des Nervensystems. Ref.: Lafora und Prados. - L o o n e y , J.M.: J.Ment.Sci. 198:57 (1939). - L o o n e y , J.M. and M a c h t , D.I.: J.Biol.Chem. 63:1 (1924). - L o w e n b e r g , K.: Arch.Neurol.Psychiat. 19:638 (1928). - L o v e g r a v e , T.D. et al.: J.nerv.ment.Dis. 130:141 (1960). - L u c y , J.D.: Arch.Neurol.Psychiat. 71:629 (1954). -

M a c h t , D.I.: J.Pharmacol. 22:413 (1924). - Ders.: J.Pharmacol.Exp.Ther. 22:413 (1924). - Ders.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 23: (1925). - Ders.: Proc.Soc.exp.Biol.Med. 25:297 (1927). - Ders.: Arch.Dermat. 19:640 (1929). - Ders.: South.Med.J. 43: 1049 (1950). - M a i r e t et B o s c.: Gaz.Sci.med. :39 (1892). - M a j o r : Psychiat.Quart. 23:83 (1949). - M a l a m u d , N.: Bull.Los Angeles Neurol.Soc. 22:131 (1957). - M a l l i s , G.: Neuropat.psykiat. 16:66 (1947). - M a l l , G.: Arch.Psychiat. 187:381 (1952). - Ders.: Schweiz.Arch.Neurol. Psychiat. 78:358 (1956). - Ders.: 2.Internat.Kongr.f.Psychiat., Zürich, 1957. - Ders.: Ann.Med.Psychol. 118:569 (1960). - M a n d e l b r o t e , B.M. et al.: Brain 71:212 (1948). - M a r c h i a f a v a , E.: Lancet 27 (1933). - M a r c h i a f a v a , E. und B i g n a m i , A.: Riv.Patol.nerv.ment. 8:12 (1903). - M a r k o w i t z , H. et al.: J.clin.Invest. 34:1498 (1955). - M a r s h a l l , W.: J.nerv.ment.Dis. 36:88 (1938). - M a r t e n s , S.: Svenska Laekt 54:868 (1957). - M a r t e n s , S., L e a c h , B.E., H e a t h , R.G., C o h e n , M.: Arch.Neurol.Psychiat. 76:630 (1956). - M a r t e n s , S., V a l l b o , S., M e l a n d e r , B.: Int.Rev. Neurobiol. 1:333 (1959). - M a s s e b o e u f , A., et al.: Maroc.Med. 36:936 (1957). - M a s t r o g i o v a n n i , M.P.D.: Ann.med.-psychol. 116:296 (1958). - M a t a r a z z o , F.: Lav.neuropsychiat. 20:383 (1957). - M a t e o s , J.M.P.: Bull.Inst.med.Res.Univ.of Madrid. 8:75 (1955). - M a y e r - G r o s s , W.: Encephale 38:317 (1949). - Ders.: Brit.med. J.2:317 (1951). - Ders.: J.ment.Sci. 98:683 (1952). - M a y e r - G r o s s , W. und S t e i n , J.: Zbl.ges.Neurol.Psychiat. 41:725 (1925). - M a y e r - G r o s s , W., M c A d a m

and Walker : J.ment.Sci. 99:804 (1953). - Mazur , W.: Ann.Neuropsych.Psicoanal. 2:49 (1955). - De M a d e i r o s and Garcia , J.: J.Brasil.Psiquiatr. 3:277 (1954). - Meduna , L.J., Gerty , F.J. and Urse , V.: Arch. Neurol.Psychiat. 47:38 (1942). - Meduna , L.J. and Vaichulis , J.A.: Dis.nerv.Syst. 9:248 (1948). - Meierhofer , M.: Mschr.Psychiat. 97:13 (1937). - Mekler et al.: Zhur.Nevropath.i.psikhiat. 58:703 (1958). - Melander , B. et al.: 3rd Internat.Neurochem.Sympos. (Straßburg 25.-29.August 1958). - Melander , B. and Martens , S.: Dis.nerv.Syst. 19:478 (1958). - Merguet : Arch.Psychiat. 77:667 (1926). - Mettler , A.: Psychiat Quart. 29:89 (1955). - Meyer , O.: Zbl.allg.Pathol. pathol.Anat. 35:267 (1924/25). - Meyer , J.E. und Wittkowsky , L.: Arch.Psychiat.Neurol. 187:1 (1951). - Meynert , Th.: Klinische Vorträge über Psychiatrie, Wien (1890). - Michelletti , V.: Acta neurol. 13:134 (1958). - Michelsen , J.: Z.Nervenh. 137,152 (1935). - Miller : Med.Record 88 (1915). Ref.Zbl.Chir. 3 (1916). - Mills , Ch.: J.nerv.ment.Dis. 36:261 (1909). - Miller , B. and Penfield , W.: Trans.Amer.Neur.Ass. 80:42 (1955). - Mingazzini , G.: Der Balken. Springer (Berlin 1922). - Ders.: Riv.pathol.nerv.e ment. 1911. - Ref. Balduzzi, O. - Minz , B. und Walszek , E.J.: Compt. rend. 244:1974 (1957). - Mitchell , R. and Adam , J.: J.Neurol.Neurosurg.,Psychiat. 20:114 (1957). - Mohr , P.: Schweiz.med.Wschr. 68:163 (1938). - Moniz , E.: Encephale 22:514 (1927). - Ders.: Arch.Psychiat. 181:591 (1949). - Moore , B.E. et. al.: New York State med.J. 49:263 (1949). - Morel , F.: Psychiatrie Neurologique (Paris et Lausanne 1947). - Morell , A.G. and Scheinberg , I.H.: Science 127:588 (1958). - Morgan , M.S. and Pilgrim , F.J.: Proc.soc.Exper.biol.med. 79:1066 (1952). - Morgan , L.O. and Gregory , H.S.: J.nerv.ment.Dis. 82:286 (1935). - Dies.: Amer.J.Psychiat. 86:805 (1930). - Morin , F.: J.comp. Neurol. 92:193 (1950). - De Morsier , G.: Arch.Suisse Neurol.Psychiat. 74:304 (1955). - Moruzzi , G. and

M a g o u n , H.: EEG clin.Neurophysiol. 1:445 (1949). -
M o y a , F.: Endocrinology 57:322 (1955). - M o y a , F.,
S z e r b and Mac I n t o s h : Canad.J.Biochem.Physiol.
36:505 (1958). - M u n c h - P e t e r s e n , S.: Acta psy-
chiat.neurol. 25:423 (1950). - M u n k v a d , I.: Acta psy-
chiat. 25:89 (1950). - M u r r a t o f f , W.: Neurol.Zbl. 12:
316 (1893). -

M c D o n a l d , R.K.: Amer.Psychiat.Assoc.Meet., Chicago
(1957). - M c D o n a l d , R.E.: J.Chron.Dis. 8:366 (1958). -
M c D o n a l d and G a l v i n , J.A.V.: Amer.J.Psychiat
112:970 (1956). - M c L a r d y , T.: J.comp.Neurol. 103:305,
327 (1955). - M c L a r d y , T. and D a v i e s , P.A.: J.
Neurol.Neurosurg.Psychiat. 12:231 (1949). - M c L a r d y
and M e y e r , A.: J.ment.Sci. 95:182 (1949). - M c L e a d :
Med.Times and Gazette, März 1863. - M a c L e a n , P.D.:
Psychosom.med. 11:338 (1949). - D e r s.: J.Neurosurg. 11:29
(1954). - D e r s.: EEG Clin.Neurophysiol. 4:407 (1952). - D e r s.:
Arch.Neurol.Psychiat. 78:128 (1957). - D e r s.: EEG clin.Neuro-
physiol. 5:91 (1953). - D e r s.: J.nerv.ment.Dis. 127:1 (1958). -
D e r s.: Psychosom.med. 17:355 (1955). -

N a d e a u , G. et al.: J.clin.exp.Psychopathol. 16:85 (1955). -
N a e f , M.E.: Mschr.Psychiat. 41:65 (1917). - N a i m a n ,
J. and F r a s e r , F.: Arch.Neurol.Psychiat. 74:82 (1955). -
N a i t o , I.: Arbeiten aus dem neurologischen Institut der
Wiener Universität 26:1 (1924). - N a k a j i m a , H.: Ence-
phale 48:313 (1959). - N a u t a , W.J.H.: J.comp.Neurol. 104:
247 (1956). - N a u t a , W.J.H. and K u y p e r s , G.J.M.:
Brain 81:319 (1958). - D i e s.: in Reticular Formation of the
Brain (Little, Brown & Co., Boston 1957). - N e a l e , F.
and F i s c h e r - W i l l i a m s : J.clin.Pathol. 11:441
(1958). - N e u b u e r g e r : Z.Neurol. 95:1925 und Klin.
Wschr. 37:1926. - N e w m a n , U.: J.clin.exp.Psychopathol.
13:107 (1952). - N e w t o n - P i t t s : Brain 291:1898.
Ref. Balduzzi. - N e y m e y e r , H.: Psychiat.Neurol.med.
Psychol. 6:183 (1954). - N i c k l i n , G. et al.: Amer.J.

Psychiat 116:335 (1959). - N i c o t r a , A.: Cerebello 17:
219 (1938). - N i e d e r m e y e r , E.: Wien.Z.Nervenh. 17:
38 (1959). - De N i g r i s , G. et M a r i a n i , G.: Neu-
ropsichiatria 14:444, 633 (1936). - N o n n e , M.: Mitteilg.
Hamb.Staatskrankh. 1910. -

O b e r s t e i n e r , H.: Anleitung beim Studium des Baues
der nervösen Zentralorgane, 5.A., Wien & Leipzig (1912). Ref.:
Rose-Wilno. - O k i n a k a , S. et al.: Tohoku J.exp.Med. 57:
349 (1953). - O l d s , J.A.: J.comp.Physiol.Psychol. 49:281,
507 (1956). - Ders.: in "The Reticular Formation of the Brain"
(Little, Brown & Co. 1957, pp.671). - O l t m a n , G.: Ned.
tijdschr.Geneesk, 69/2:1070 (1925). - O p p l e r , W.: Z.Neu-
rol. 144:770 (1933). - O r l a n d o , J.C.: Neuropsiquiatria
3:97 (1952). - O s m o n d , H.: Dis.nerv.Syst. 16:101 (1955).-
Ders.: J.ment.Sci. 101:526 (1955). - O s m o n d , H. and
S m y t h i e s , J.: J.ment.Sci. 98:309 (1952). - O s t e r -
t a g , B.: Verh.Ges.dtsch.Pathol. 39:280 (1956). - O s t -
f e l d , A.M., A b o o d , L.G., M a r c u s , D.A.: Arch.
Neurol.Psychiat. 79:317 (1958). - O t t , T.A.: Schweiz.Arch.
Neurol.Psychiat. 41:157 (1938). -

P a p a l i a , A. et S c a r c e l l a , M.: Cerebello 34:23
(1958). - P a p a l i a , A. et S t a r o p o l i , D.: Pisani
73:193 (1959). - P a p e z , J.W.: Arch.Neurol.Psychiat. 38:725
(1937). - Ders.: Arch.Neurol.Psychiat. 39:150 (1938). - Ders.:
J.nerv.ment.Dis. 108:43 (1948). - Ders.: in "Reticular Formation
of the Brain", pp 591 (Little, Brown & Co., Boston 1957). -
P a p e z , J.W.A. and B a t e m a n , J.F.: J.nerv.ment.Dis.
110:425 (1949). - Dies.: J.nerv.ment.Dis. 114:400 (1951).- Dies.:
J.nerv.ment.Dis. 112:401 (1950). - P e n f i e l d , W.: in
"The Frontal Lobes" (Williams & Wilkens, Baltimore 1948). -
Ders.: Res.Publ.Ass.nerv.ment.Dis. 27:519 (1948). - Ders.: Res.
Publ.Ass.nerv.ment.Dis. 30:513 (1952). - P e n f i e l d , W.
and J a s p e r , H.: Epilepsy and the Functional Anatomy of
the Human Brain (Little, Brown & Co., Boston 1954). - P e n -
f i e l d , W. et al.: Bull.N.Y. acad.Med. 9:613 (1933). -

Dies.: Arch.Neurol.Psychiat. 64:491 (1950). - Dies.: Ann. Surg. 136:625 (1952). - P e r s i c , N. and F e r i c , F.: J.Neuropsychiatrija 5:149 (1957). - P e r u and G e i g e r : Ann.Int.med. 9:649 (1935). - P e t i t - D u t a i l l i s , D. et al.: Rev.Neurol. 91:129 (1954). - P e t r i e , A.: Brit.J. med.Psychol. 22:1949, 200. - Ders.: J.ment.Sci. 95:449 (1945). - P f e i f f e r , H. und A l b r e c h t , O.: Z.Neurol.Psychiat. 9:409 (1912). - P f e i f f e r , H. und D e C r i n i s , M.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 18:428 (1914). - Dies.: Z.Immunität. 18:93 (1913). - P i c k r o t h , G.: Z.Inn.med. 8:494 (1953). - P l a u t , A. und S p i e l m e y e r : Zbl.Neurol.Psychiat. 31:464 (1923). - P l e a s u r e , H.: Arch.Neurol.Psychiat. 72:313 (1954). - P o l a t i n , P., E i s e n s t e i n , B., B a r r e r o , S.: Psychiat.Quart. 18:391 (1944). - P o o l , J. and R a n s o h o f f ; J.Neurophysiol. 12:385 (1949). - P o r o t , M.: Ann.med.psychol. 112:161:1954. - P o e t z l , O.: Mschr.Psychiat. 117:153 (1949). - P r u c k n e r und S c h e i d , K.F.: Nervenarzt 9:273 (1936). - P u g l i e s e : Riv.Sperim.di fren. 1895. Ref. Balduzzi, O. - P u s c h m a n n : Handbuch der Geschichte der Medizin III (Jena 1905). -

R a d o , S. et al.: in "Changing Concepts of Psychoanalytic Medecine" Randor Ed. (Grune & Stratton, New York 1956). - R a m o n Y C a j a l , S.: Histologie du systeme nerveux (Maloine, Paris 1911). - R a n s o m and I n g r a m : Amer.J.Physiol. 101:690 (1932). - R a v e s t e i n , A.H.v.: Acta med.scand. 118:163 (1944). - R a y m o n d , F.: J.med. int. 10:268 (1906). - Ders.: Arch.de neurol. 1893. - R e d l i c h , E.: Wien.med.Wschr. 41:1908. - Ders.: in Aschaffenburgs Handbuch der Psychiatrie. Ders.: Jahrb.f.Psychiat. 31:207. - R e d l i c h - E c o n o m o : Wien.klin.Wschr. 40:22 (1909). - R e g i s et C h e v a l i e r : Congres des alienistes de France, La Rochelle 1893. Ref. Neurol.Zbl. 12:701 (1893). - R e i t e r , P.J.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 160:598 (1938). - R e i t m a n , F.: Amer.J.Psychiat. 103:238 (1946). - Ders.: J.nerv.ment.Dis. 165:582 (1947). - R e n s h a w , B., F o r b e s , A. and M o r i s o n , B.R.:

J.Neurophysiol. 3:74 (1940). - R e n s i c k and W o l f e :
Science 127:1116 (1958). - R e t i c u l a r F o r m a t i o n
o f t h e B r a i n . - Henry Ford Hosp.Internat.Symposium.
H. Jaspers Ed. (Little, Brown & Co., Boston and Toronto 1957). -
R i c h t e r , D. and L e e , M.: J.ment.Sci. 88:1 (1942). -
R i e d e r , H.P.: Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat. 72:387
(1953). - Ders.: Schweiz.med.Wschr. 83:1541 (1953). - Ders.:
Confina Neurol. 14:65 (1954). - Ders.: Confina Neurol. 17:375
(1957). - Ders.: Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat. 80:347 (1957). -
R i e s e , G. and J o n e s , W.: J.Neuropathol.exp.Neurol.
13:501 (1954). - R i n k e l , M. and S o l o m o n : J.clin.
exper.psychopathol. 18:323 (1957). - R i n k e l , M. et al.:
Amer.J.Psychiat. 108:572 (1952). - D i e s . : Dis.Nerv.Syst. 15:
259 (1954). - D i e s . : Dis.nerv.Syst. 16:229 (1955). - R o -
b i n s , E.: Conf.Neuropharmakol.Trans.Josiah Macy Jr.Founda-
tion, 4th conf. (1957). - R o b i n s o n , M.F.: J.Abnorm.soc.
Psychol. 41:421 (1946). - R o b i n s o n , F. and L e n n o x :
Fed.Proc. 10:110 (1951). - R o s e - W i l n o , M.: in Bumke
und Foerster: Handbuch der Neurologie, Springer, Berlin 1935,
Band I. - R o s e n o w , E.C.: Postgrad.Med. 2:346 (1947). -
Ders.: Postgrad.Med. 3:124, 367 (1948). - Ders.: J.nerv.ment.
Dis. 122:321 (1955). - R o s s , J. and B o e h m , P.: Klin.
Wschr. 35:351 (1957). - R o s s i : Riv.pathol.nerv. 15, Ref.
Bumke, Handbuch der Geisteskrankheiten XI/7 (1930). - R o s -
s i , O.: Ref.Neurol.Zbl. 1903:22:852, 988. - R o s s i , G.F.
et S t e f a n o , L.: Boll.soc.Ital.Biol.sper. 28:1344
(1952). - R o t h f i e l d , L. and H a r m a n , P.: J.
comp.Neurol. 101:265 (1954). - R o t s c h i l d , D. and
H a m b e r g , A.B.: Amer.J.Psychiat. 91:1033 (1935). -
R o w n t r e e , D. and K a y , W.: J.ment.Sci. 98:100
(1952). - R u s s e l , J.R. and R e i t a n , R.M.: J.nerv.
ment.Dis. 121:205 (1955). - R y l a n d e r , G.: Acta.neurol.
psychiat.scand.Suppl. 25:1943. - Ders.: Acta psychiat.Scand.
Suppl 80:122 (1953). - Ders.: Acta psychiat.scand.Supl. 60:82
(1951). -

S a c h s , E.: Arch.Neurol.Psychiat. 24:735 (1930). -
 S a c k l e r , A.M. et al.: J.clin.exp.Psychopathol. 11:1
 (1950). - Dies.: J.clin.exp.Psychopathol. 12:5, 30, 35
 (1951). - S a e t h r e : Norsk.mag.f.Laegevidens 1932. -
 S a n t o - D o m i n g o , J.: Arch.Neurobiol. 22:46 (1959).-
 S a u n d e r s , J. and C h i p k i e w i c z , H.: J.clin.
 psychopathol. 20:7 (1959). - S a w a , M. et al.: Folia psy-
 chiat.Neurol.Japonica 7:309 (1954). - S a w y e r , C.H.:
 Disc.Ciba Found.Coll.Endocrinol. 4:193 (1952). - Ders.: in
 "Reticular Formation of the Brain" Little, Brown & Co (Boston)
 1957). -

S c h e i n b e r g , I.H. and G i t l i n , A.: Science 116:
 484 (1952). - S c h e i n b e r g , I.H., M o r e l l , A.G.,
 H a r r i s , R.S., B e r g e r , A.: Science 126:32, 925
 (1957). - S c h i n k o , H. und S o l m s , W.: Wien.Z.Ner-
 venheilk. 9:290 (1954). - S c h i z o p h r e n i a (Dementia
 Praecox): Ass.Res.nerv.ment.Dis.Publ.V. (Hoeber, New York
 1928). - S c h i z o p h r e n i a : (Somatic Aspects) Rich-
 ter Ed. (Pergamon Press London 1957). - S c h i z o p h r e -
 n i a : A Review of the Syndrome. Bellak Ed. (Logos Press,
 New York 1958). - S c h i z o p h r e n i a : An integrated
 Approach. Auerback Ed. (Ronald Press, New York 1959). -
 S c h i z o p h r e n i e : Handbuch der Erbkrankheiten,
 Band II, Guett Ed. (Thieme, Leipzig 1940). - S c h l e s i n -
 g e r , B.: Confina Neurol. 10:225 (1950). - S c h m i n k e ,
 A.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 57:352 (1920). - S c h m i d t -
 K r a e p e l i n , T.: Z.Neurol. 103:144 (1926). -
 S c h n e i d e r , C.: Ref.Haefner, Fortschr.Neurol.Psychiat.
25:205 (1957). - S c h o l z , W.: Z.Neurol. 86:533 (1923). -
 Ders.: Bumke: Handbuch der Geisteskrankheiten XI/7 (Die Ana-
 tomie der Psychosen), P.716. - S c h o l z , W. und L e y -
 s e r : Z.Neurol. 106:438 (1926). - S c h r e i n e r , L.:
 J.Neurophysiol. 16:643 (1953). - S c h r e i n e r , L. and
 K l i n g , A.: J.Neurophysiol. 16:643 (1953). - S c h r o e -
 d e r , P.: Arch.Psychiat. 73:277 (1925) . - Ders.: Arch.Psy-
 chiat. 76:784 (1926). - v. S c h u c k m a n n , W.: Mschr.

- Psychiat.Neurol. 19:332 (1906). - S c h u p f e r : Riv.Sper.
di Freniat. 25/1-2; Ref.Balduzzi, O. - S c h u s t e r , P.:
Psychische Störungen bei Hirntumoren (Stuttgart 1911). -
S c h w a r z , B.E., S e m - J a c o b s e n , C.W., P e -
t e r s e n , M.C.: Arch.Neurol.Psychiat. 75:579 (1956). -
S c h w y n , H.: Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat. 40:221 (1937). -
- S c o v i l l e , W.B. and C a i r n s : J.Neurosurg. 11:64
(1954). - S c o v i l l e , W. and M i l l e r , B.: J.Neurol.
Neurosurg.Psychiat. 20:11 (1957). - S e d i a n i et M o r e t -
t i : Bull.Soc.Ital.Biol.Sper. 28:1179 (1952). - S e e l i g -
m u e l l e r , A.: Krankheiten des Rückenmark und Gehirn (1877).-
S a i t a n und P u s c a r i n : Neurol.Psikhiat.Neurochir.
1/4, 42 (1956). - S e l e t z k y , W. und G i l l u l a , J.:
Arch.Psychiat. 86:57 (1928). - S e l y e , H.: "Stress" Acta,
Inc. (Montreal 1950). - S h a p i r o , A.K.: J.nerv.ment.Dis.-
S h a t t o c k , M.: J.ment.Sci. 96:32 (1950). - S h i -
r a i s h i , J.: Igaku to Seibutsugaku 36:238 (1955). Ref.:
Chem.Abstacts 52:2240 (1958). - S h o w e r s , M. and
C r o s b y , E.: Neurology 8:561 (1958). - S i l b e r -
m a n n , M.: Mschr.Psychiat.Neurol. 89:214 (1934). - S i l -
v e r m a n , D.: Arch.Neurol.Psychiat. 52:38 (1944). - S i l -
v e r s t e i n , A. and G r e e n s p a n , E.: Confin.Neu-
rol. 10:306 (1959). - S i m o n s und D i e t h e l m : Arch.
Neurol.Psychiat. 55:619 (1946). - S i n g e r : J.Amer.med.Assoc.
110:2048 (1938). - S i o l i , F.: Z.Neurol. 3:330 (1910). -
S j o e v a l l , T.: Acta psychiat.neurol.Suppl. 47:22, 105
(1947). - S m i t h , J.A.: Amer.Pract. 4:519 (1953). -
S m i t h , K.: Amer.J.Psychiat. 114:920 (1958). - S m i t h ,
K. et al.: Dis.nerv.Syst. 17:327 (1956). - S m i t h , K.W.:
trans.Amer.Neurol.Assoc. 169 (1949). - Ders.: Fed.Proc. 3:42a,
43 (1944). - S n e l l : Ref.Scholz, Bumke: Handb.d.Geistes-
krankheiten XI/7. - S o g l i a n i , G.: Cervello 17:235
(1938). - S o u r k e s , T.L.: Canad.med.Assoc.J. 77:1135
(1957). - S p a t z , H.: Ref.Haefner. - S p e r l i n g ,
E. und C r e u t z f e l d , O.: Fortschr.Neurol.Psychiat.
27:295 (1959). - S p i e g e l , E. and W y c i s , H.T.:

EEG.clin.Neurophysiol. 2:23 (1950). - S p i e l m e y e r ,
W.: Histopathologie des Zentralnervensystem (Springer 1922). -
Ders.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 109 (1927). - Ders.: Bumke:
Handbuch der Geisteskrankheiten, XI/7 (Springer, Berlin 1930). -
Ders.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 123 (1930). - Ders.: J.nerv.ment.
Dis. (1930). -

S t a e h e l i n , J.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 173:598 (1941). -
S t e i n e r , G.: Bumke, Handbuch der Geisteskrankheiten,
IV.p.606. - Ders.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 78:553 (1922). -
Ders.: Arch.Psychiat.69:5 (1923). - S t e r n , F.: Arch.
Psychiat. 54:565, 663 (1914). - Ders.: Ref.Hallervorden in
Bumke: Handbuch der Geisteskrankheiten, XI/7, p.996. -
S t e r n , P. et al.: Arch.internat.pharmakodyn. 109:294
(1957). - S t e r z , F.: in Weigandt-Grühle: Lehrbuch der
Nerven- und Geisteskrankheiten (1952). - S t e v e n s o n ,
J.: Arch.Neurol.Psychiat. 69:470 (1953). - S t o c k e r , A.:
Z.ges.Neurol.Psychiat. 75:47 (1922). - S t o n e , T.T. and
F a l s t e i n , E.I.: J.nerv.ment.Dis. 88:602 (1938). -
S t r a e u s s l e r und K o s k i n a s : Ref.Hechst:
Arch.Psychiat. 102:25 (1934). - S t r e i f l e r , M. und
K o r n b l u t h , W.: II.Internat.Kongr.Psychiat., Zürich
1957. - S t r o e m , O l s e n , R., S a s t , L., B r o d y ,
M.: J.ment.Sci. 89:165 (1943). - S t u d i e s i n S c h i -
z o p h r e n i a : A multidisciplinary Approach. R.Heath ed.
(Havard University Press, Cambridge 1954). -

S w e e t , W.H.: Arch.Neurol.Psychiat. 45:86 (1941). - Ders.:
Ref.Excerpta Medica 8:IX:837 (1955). - S z a r a , S.,
A x e l r o d , J., P e r l i n , S.: Amer.J.Psychiat. 115:
162 (1958). -

T e r z i a n , H. and D e l l e O r e : Neurology 5:374
(1955). - T h o m p s o n , R.H. und W a t s o n , D.:J.clin.
pathol. 2:193 (1949). - T h o m s e n , A. and W a l k e r :
Fol.Psychiat.Neerl. 53:444 (1950). - T i l n e y , F. and
R i l e y , A.: The Form and Function of the Central Nervous

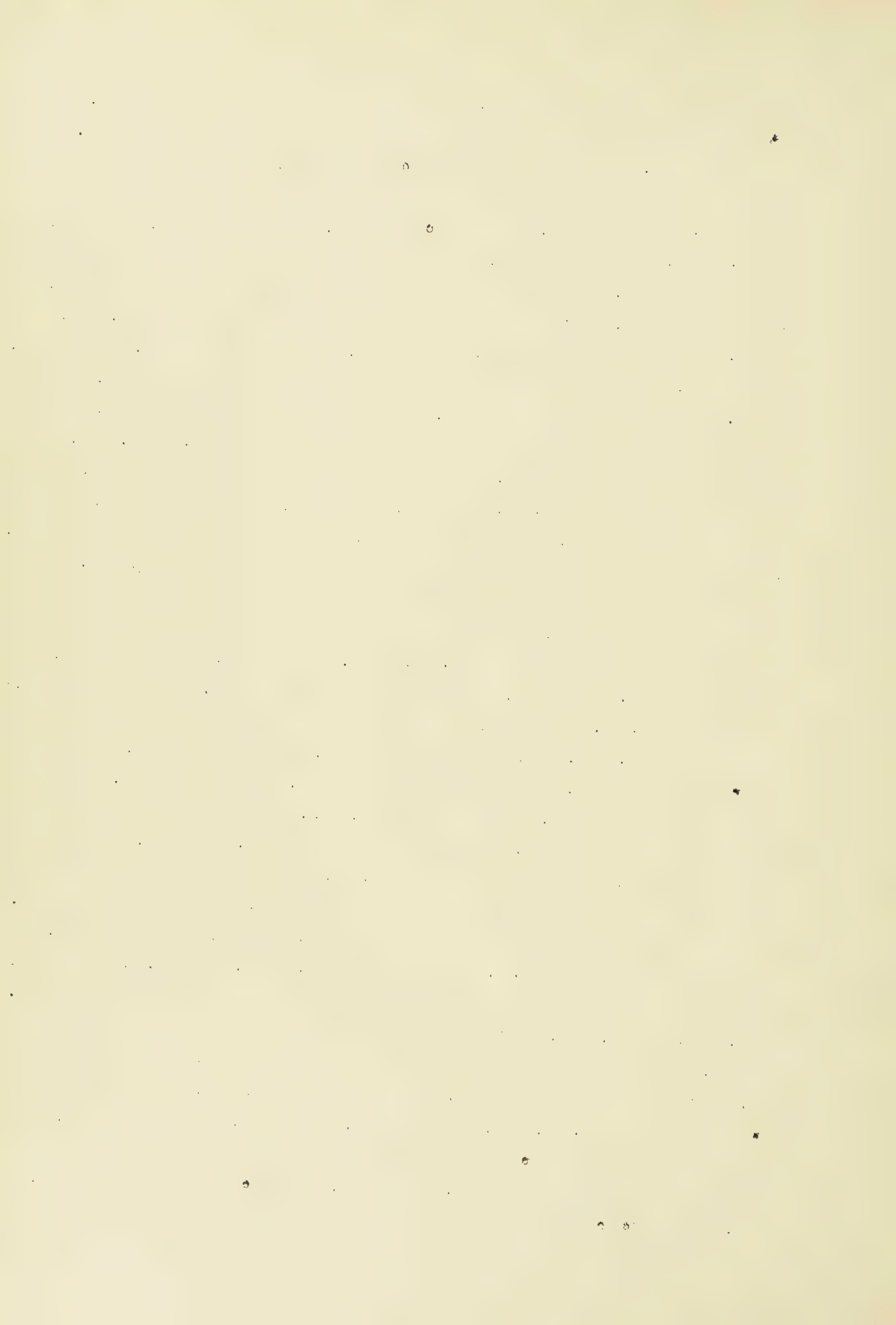
System, 2nd Ed., Hoeber, New York (1923). - T i n g e y ,
O x o n , H a r d w i c k : J.ment.Sci. 81:853 (1953). -
T o m e s c o , P. et al.: Bull.soc.Psychiat.Budapest 2:175
(1937). - T h o m p s e t t , S.L.: Biochem.J. 28:1544 (1934).-
T o w , P.M. and W h i t t y , C.W.: J.Neurol.Neurol.Psy-
chiat. 16:186 (1953). - T r a v i s , L.E. and M a l a m u d ,
N.: Amer.J.Psychiat. 93:929 (1937). - T s c h e r k e s , L.A.
and M a n g u b i , M.I.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 132:815
(1931). - T s c h i r g i , M.D.: Biology of Mental Health and
Disease, p.34 (Hoeber, 1950). - T u r n e r , W.J., M e r -
l i s , S., C a r l , A.: Amer.J.Psychiat. 112:466 (1955). -
T v e r d o v a , E.B.: Z.Nevropath.psykhiat. 55:815 (1955).-

U l e , G.: Fortschr.Neurol.Psychiat. 22:510 (1954). -
U r e c h i a , C.I.: Encephale 17 (1922). - Ders.: Rev.Neu-
rol. 38:171 (1922). - U r e c h i a und K e m b a c h : Bull.
Soc.med.hop.Paris 45 (1929). - U r e c h i a and R u s -
d e a : Encephale 16/10 (1921). - U r e c h i a et al.:
Presse med. 1748 (1937). -

Van V a l k e n b u r g , C.: Brain 36:119 (1913). -
V l l e e , B.L.: Metabolism 1:420 (1952). - V i n k e n ,
P.J. and S t r a c k e e - K u i j e r , A.: Folia psychiat.
Neerl. 60:226 (1957). - V o g t , O.: Architektonik der mensch-
lichen Hirnrinde, Jahresv.Naturforscher, Düsseldorf 1926. -
V o g t , C. und V o g t , O.: Ärztl.Forsch. 2:101 (1948). -
Dies.: J.f.Psychologie Neurol. 28:1 (1922). - V o r i s , H.C.
and A d s o n , , A.W.: Arch.Neurol.Psychiat. 34:965 (1935).-

W a d a , J.: Proc.Soc.Biol.Psych., 12th ann.convent. (1957).-
W a d a , J. and G i b s o n , G.T.: Arch.Neurol.Psychiat.-
Ref. McGeer,McGeer: J.ment.Sci. 105:1 (1959). - W a d a , T.:
Wien.klin.Wschr. 23:493 (1910). - Van W a g e n e r , W. and
H e r r e n , R.: Arch.Neurol.Psychiat. 44/740 (1940). -
W a h l s t r o m , G.: Acta psychiat.neurol. 11:651 (1936/
37). - W a l a a s , O.: Scand.J.clin.lab.Investig. 6:245
(1954). - W a l t h e r - B u e l , H.: Die Psychiatrie der

Hirngeschwülste (Springer, Wien 1951). - W a l t e r , R. und G o r d o n o f f : Z.ges.Neurol.Psychiat. 142:616 (1932). - W a l t e r , F.: Die Blut-Liquorschranke. Thieme (Leipzig 1929). - W a n n e r , O.: Nervenarzt 21:252 (1950). - W a r d , A.A. et al.: J.Neurophysiol. 9:453 (1946). - Dies.: A.Res.Nerv.Ment.Dis.Proc. 27:438 (1947). - Dies.: in "The Frontal Lobes", Williams & Wilkens (Baltimore 1948). - Dies.: J.Neurophysiol. 11:13 (1948). - W e b e r , F.W.: Prag.med. Wschr. 37:266 (1912), Ref.Elsaesser. - W e b e r , R.: Schweiz. med.Wschr. 83:1539 (1953). - Ders.: Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat. 71:412 (1953). - Ders.: Experientia 8:197 (1952). - W e c k o w i c z , T. and H a l l , R.: J.nerv.ment.Dis. 126:415 (1958). - Dies.: J.nerv.ment.Dis. 125:452 (1957). - W e i c h b r o d t , R.: Mschr.Psychiat. 51:364 (1922). - W e i l , P e l m : Jahrb.Psychiat. 499 (1905). - W e i m a n n , W.: In Bumke: Handbuch d.Geisteskrankheiten VII/3, p.140. - W e r b i n , H. et al.: Psychosom.med. 14:469 (1952). - W e y g a n d t , W. und G r u h l e , H.: Lehrbuch der Nerven- und Geisteskrankheiten, 2.Aufl. (Marhold, Halle 1952). - W h i t e , L.E. et al.: EEG clin.Neurophysiol. 10:361 (1958). - W h i t t y , C.W. et al.: Lancet 1:475 (1952). - W i l c k e n s , H.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 99:139 (1925). - W i l c z o w s k i , E.: Polski tygodnik lek. 1:528 (1946). - W i l l i a m s , D., P a r s o n , G., S m i t h : Brain 72:450 (1949). - Dies.: Brain 73:191 (1950). - Dies.: Brain 74:377 (1951). - W i l l i a m s , P.: Brain 79:29 (1956). - W i l m a n s - R a n k e , Ref.bei Hechst, B.: Arch.Psychiat. 102:25 (1934). - W i m m e r , A.: Rev.Neurol.1921/II:1206. - W i n k e l m a n , N.W. and B o c k , M.H.: Amer.J.Psychiat. 105:889 (1949). - W i n t e r , C.A. and F l a t a k e r , L.: Proc.Soc.Exptl.Med. 92:285 (1956). - Dies.: Arch.Psychiat. Neurol. 80:441 (1958). - W o h l f a h r t , G.: Acta psychiat. Kbh. 26:219 (1951). - Ders.: Acta psychiat.Kbh. 11:687 (1937). - W o h l w i l l , F.: Z.ges.Neurol.Psychiat. 8:293 (1912). - W o l f , A. and C o w e n , D.: Selective Ablation of the Frontal Cortex, Mettler ed., Hoeber, New York (1949, p.453). - Dies.: in Biology of Mental Health and Disease (Hoeber, New



York 1950). - W o l f s o n , J. et al.: Stanford med.Bull.
15:274 (1957). - W o r m s e r , P.: Mschr.Psychiat.Neurol.
119:340 (1950). -

Z a m b r i t s k i , I.: Zh.Nevropath.i.Psikhiat. 58:934
(1958). - Z d r a h a l , L.: Sborn.Praci vla Jevp. 4:151
(1956). - Ref.Excerpta medica VIII/10:3922 (1957). -
Z i e g l e r , E.: Helv.Pediat.Acta 13:169 (1958). -
Z i n g e r l e , H.: Jahrb.Psychiat. 19:367 (1900). -
Z i t r i n und T h o m p s o n : J.Amer.med.Ass. 161:204
(1956). - Z l o t n i k , A. et al.: J.lab.clin.med. 54:207
(1959). - Z w e y m u e l l e r , E.: Neue Oesterr.Z.Kinder-
heilk. 1:273 (1956). -

Curriculum vitae

Am 10. April 1931 wurde ich als Sohn des Dr.ing. Eberhard v. Brauchitsch und seiner Frau Maria, geb. Willenz, in Mainz/Rhein in Deutschland geboren. Nach dem Tode meiner Eltern zog ich im Jahre 1938 in die Schweiz, wo ich im Tessin, Kanton Fribourg und Berner Oberland die Schule besuchte. 1947 kehrte ich nach Deutschland zurück und bestand 1950 in der real.Abt. der Schule Schloß Salem das Abitur. Im gleichen Jahr begann ich das Medizinstudium an der Universität Hamburg, bestand dort 1953 das Physicum, 1956 das medizinische Staatsexamen. Im Anschluß daran besuchte ich die Vereinigten Staaten von Amerika, arbeitete 1956 und 1957 als Intern in der Chirurgie, Inneren Medizin, Geburtshilfe, Paediatric und Gynaekologie im Bethesda Hospital, Cincinnati/Ohio; 1958 und 1959 erst als Resident, dann als Chief Resident Physician der Psychiatrie im Emerson North Hospital, Cincinnati. Im Frühjahr 1959 heiratete ich meine Frau Ilse, geb. Wagner-Jauregg. Seit Herbst 1959 bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der kantonalen Heilanstalt Burghoelzli in Zürich tätig.

